Marilena GÎLCĂ Irina STOIAN Dorin DRAGOŞ

PLANTE MEDICINALE ŞI COMPUŞI BIOLOGIC ACTIVI

PERFORMANTICA

Editura PERFORMANTICA
Institutul Naţional de Inventică, Iaşi
Iaşi, Campusul Universitar "Tudor Vladimirescu",
Corp T24, Etaj 1, CP 2002, OP 10, Iasi
Tel/fax: 0232-214763
www.inventica.org.ro

Descrierea CIP a Bibliotecii Naţionale a României

GÎLCĂ, MARILENA
PLANTE MEDICINALE ŞI COMPUŞI BIOLOGIC ACTIVI / Marilena Gîlcă, Irina Stoian, Dorin Dragoş. - Iaşi
: Performantica, 2015
Bibliogr.
ISBN 978-606-685-316-3

I. Stoian, Irina
II. Dragoş, Dorin

615.322:57
633.88

Consilier editorial:
Prof. univ. dr. Traian D. Stănciulescu

Secretar editorial:
Octav Păuneţ

EDITURĂ ACREDITATĂ DE CNCSIS BUCUREŞTI,
1142/ 30.06.2003
Copyright © 2015
Toate drepturile asupra acestei ediţii sunt rezervate autorilor

CUPRINS

CAP.I. INTRODUCERE IN MEDICINA BOTANICĂ (Gîlcă M.) **1**

I.1. Istoria medicinei botanice 1

I.2. O nouă paradigmă în farmacologie şi cercetarea plantelor medicinale 4

I.3. Conceptul de „medicament botanic" 8

I.4. Fitocompuşi versus compuşi chimici de sinteză. 9

I.5. Diferitele niveluri de sinergie prezente la plantele medicinale. 10

I.6. Conceptele tradiţionale de anupana (Ayurveda) şi „ghid" versus bioenhancer. 13

I.7. Abordarea farmacologică inversată- mai adecvată studiilor etnomedicale. 15

CAP.II. CONCEPTE ESENŢIALE ŞI DESCRIPTORI ETNOFARMACOLOGICI ÎN SISTEMELE MEDICALE TRADIŢIONALE (Gîlcă M.) **19**

II.1. Concepte esenţiale în Ayurveda – o perspectivă integrativă 19

II.2. Sistemul Tridosha 19

II.3. Selectarea terapeutică a plantelor medicinale în Ayurveda 20

II.3.1. Descriptori etnofarmacologici: gustul 21

II.3.2. Descriptori etnofarmacologici: proprietăţile cald-rece 30

II.4. Integrarea conceptelor Yin-Yang din Medicina Tradiţională Chineză în context biochimic şi fiziologic 32

II.5. Noi perspective în cercetarea plantelor medicinale 34

II.6. Exerciţiu aplicativ. Estimarea activităţilor unei plante medicinale în funcţie de gust şi calităţi 35

CAP.III. INTRODUCERE ÎN FITOCHIMIE (Stoian I.) **39**

III.1. Noţiuni generale de fitochimie 39

III.1.1.Fitocompuşi- metaboliţi primari şi secundari 39

III.1.2. Factorii care influenţează acumularea fitocompusului în ţesurile vegetale 40

III.2. Formele farmaceutice folosite în fitoterapie 40

III.3. Analiza calitativă şi cantitativă a fitocompuşilor 41

III.4. Clasificarea fitocompuşilor în funcţie de calea de biosinteză 41

II.4.1.Terpenoide 43

III.4.2. Saponine 45

III.4.3. Alcaloizi 46

III.4.4. Compuși fenolici 47

CAP.IV. BAZELE MOLECULARE ALE DETOXIFIERII ŞI PLANTELE MEDICINALE (Stoian I.) **51**

IV.1. Clasificarea enzimelor de detoxifiere 51

IV.1.1. Enzimele de detoxifiere de fază I 52

IV.1.2. Enzimele de detoxifiere de fază II 52

IV.2. Inductorii/supresorii enzimelor de detoxifiere şi carcinogeneza 53

IV.3. Interacțiunea fitocompuși – medicamente de sinteză 55

IV.3.1. Clasificarea interacţiunilor fitocompuşi-medicamente de sinteză 55

IV.3.2. Exemple de interacţiuni farmacocinetice plante medicinale-medicamente de sinteză (grape fruit, echinacea, ginkgo biloba, sunătoare,usturoi) 56

CAP.V. PLANTE MEDICINALE CU ACTIVITATE REGLATOARE HORMONALĂ (Gîlcă M.) **62**

V.1. Principii generale de fitoterapie în endocrinologie 62

V.2. Plante medicinale şi fitocompuşi cu virtuţi fitocrine 65

V.2.1. Plante/fitocompuşi cu activitate reglatorie asupra secreţiei endocrine 66

V.2.2. Plante care conţin fitohormoni 72

V.2.3. Plante şi fitocompuşi care interferează cu metabolismul şi eliminarea/ excreţia hormonilor 73

V.2.4. Plante/fitocompuşi care afectează sensibilitatea ţintei şi răspunul celular (ex. căile de semnalizare intracelulară)- mimetice funcţionale ale hormonilor 77

V.3. Exemple de strategii fitoterapeutice în diferite boli endocrine 80

V.4. Plantele medicinale şi bolile metabolice 83

V.4.1. Diabetul zaharat 83

V.4.2. Obezitatea 86

V.5. Materia Medica 86

V.5.1. Lemnul lui Avram (*Vitex agnus castus*, fam. Verbenaceae) 87

V.5.2. Shatavari (*Asparagus racemosus*, fam. Asparagaceae) 89

V.5.3. Ginseng (*Panax ginseng*, fam. Araliacea) 94

CAP. VI. PLANTE MEDICINALE ŞI FITOCOMPUŞI CU POTENŢIAL ANTIINFLAMATOR (Dragoş D.) **101**

VI.1. Salicilaţi (*Salicis cortex, Populi gemae, Ulmariae/ Spiraeae flores*) 102

VI.2. Flavonoide (*Gingko biloba*) 104

VI.3. Naftodiantrone (*Hypericum perforatum*) 104

VI.4. Saponozide steroidice (*Tamus communis, Calendula officinalis, Aesculus hippocastanum Glycyrrhiza glabra*) 105

VI.5. Sesquiterpene (*Achillea millefolium, Matricaria chamomilla*) 109

VI.6. Iridoide (*Verbascum phlomoides, Plantago lanceolata, Ajuga reptans, Lamium album, Galium aparine, Euphrasia rostokowiana/ E.officinalis, Scrophularia nodosa, Harpagophytum procumbens*) 111

CAP. VII. PLANTE MEDICINALE ŞI FITOCOMPUŞI CU POTENŢIAL ANTIINFECŢIOS (Dragoş D.) 116

VII.1. Infecţii urinare 116

VII.2. Infecţii respiratorii 118

VII.3. Infecţii intestinale (enterocolită) 119

VII.4. Infecţii cutanate 120

VII.5. Clasificarea plantelor medicinale cu potenţial antiinfecţios în funcţie de fitocompuşii biologic activi 120

VII.5.1. Poliine (*Bardanae radix et folium, Graminis rhizoma*) 120

VII.5.2. Heterozide de hidrochinonă (*Vitis idaeae folium, Uvae ursi folium*) 121

VII.5.3. Uleiuri esenţiale cu hidrocarburi monoterpenice (*Citri aetheroleum, Pini aetheroleum, Terebinthinae aetheroleum, Juniperi aetheroleum*) 122

VII.5.4. Uleiuri esenţiale cu alcooli, fenoli şi esteri terpenoidici (*Lavandulae aetheroleum, Coriandri aetheroleum, Bergamotae aetheroleum, Neroli aetheroleum (Naphae aetheroleum), Rosae aetheroleum, Menthae aetheroleum, Majoranae aetheroleum, Thymi aetheroleum, Serpylli aetheroleum, Origani aetheroleum*) 123

VII.5.5. Uleiuri esenţiale cu aldehide monoterpenice (*Citronellae aetheroleum*) .. 129

VII.5.6. Uleiuri esenţiale cu cetone monoterpenice (*Salviae aetheroleum, Hyssopi aetheroleum, Rosmarini aetheroleum*) 129

VII.5.7. Uleiuri esenţiale cu oxizi monoterpenici (*Eucalypti aetheroleum, Niaouli aetheroleum, Cardamomi aetheroleum, Myrti aetheroleum*) 131

VII.5.8. Uleiuri esenţiale cu lactone sesquiterpenice (*Inulae aetheroleum*) 133

VII.5.9. Uleiuri esenţiale cu metil-eteri aromatici (*Caryophylli aetheroleum, Anisi aetheroleum, Anisi stellati aetheroleum, Basilici aetheroleum*) 133

VII.5.10. Uleiuri esenţiale cu aldehide aromatice (*Cinnamomi aetheroleum*) 135

VII.5.11. Compuşi cu sulf (*Allii sativi bulbus, Allii cepae bulbus*) 136

VII.5.12. Răşini (propolis) 137

CAP. VIII. PLANTE MEDICINALE ŞI FITOCOMPUŞI CU POTENŢIAL IMUNOMODULATOR ŞI IMUNOSTIMULANT (Dragoş D.) 140

VIII.1. *Echinaceae radix et herba* 141

VIII.2. *Solidaginis flores (herba)* 141

VIII.3. *Carthami flores* 142

VIII.4. *Althaeae radix et folium* 142
VIII.5. *Malvae folium et flores* 143
VIII.6. *Tiliae flores* 143
CAP.IX. PLANTE MEDICINALE TONICE (Gîlcă M.) **144**
IX.1. Activitatea organoprotectoare versus activitatea tonică: ştiinţa modernă versus tradiţie 144
IX.2. Clasificarea remediilor tonice 145
IX.3. Plante tonice cardiace (păducelul, arjuna, iarba mare indiană) 147
IX.4. Plante tonice hepatice (armurariu, lemn dulce, dracilă, katuki) 149
IX.5. Plante tonice renale (punarnava, colţii babei, schizandra) 152
IX.6. Plante tonice nervine (valeriană, busuioc, ashwagandha, gingko biloba) 154
IX.7. Materia Medica 157
IX.7.1. Arjuna (*Terminalia arjuna*, fam. Combretaceae) 157
IX.7.2. Obligeană (*Acorus calamus*, fam. Araceae) 160
CAP.X. PLANTE MEDICINALE CU POTENŢIAL ANTICANCERIGEN (Gîlcă M.) **165**
X.1. Cancer- scenariul curent 165
X.2. Regândirea strategiei terapeutice în cancer: abordarea oncologică integrativă 166
X.2.1. Patogenia cancerului- o perspectivă redox 166
X.2.2. Expunerea la compuşi cancerigeni şi polimorfismul genetic 167
X.2.3. Dieta şi cancerul 167
X.2.4. Emoţiile şi cancerul 168
X.2.5. Alţi factori care influenţează riscul cancerigen (somnul, lumina artificială, activitatea fizică, antiperspirantele şi cosmeticele, antibioticele) 169
X.3. Abordarea etnomedicală a cancerului 169
X.4. Fitocompuşi cu potential anticancerigen 170
X.5. Materia Medica 173
X.5.1. Saschiul de Madagascar (*Catharanthus roseus*, fam. Apocynaceae) 173
X.5.2. Trifoi roşu (*Trifolium pratense*, fam. Fabaceae) 175
X.5.3. Rostopasca (*Chelidonium majus*, fam. Papaveraceae) 176
CAP.XI. PLANTE MEDICINALE CU POTENŢIAL ANTIAGEING, REGENERATIV ŞI DERMATOCOSMETIC (Gîlcă M.) **181**
XI.1. Ce este îmbătrânirea? 181
XI.2. Teoria oxidativă a senescenţei 181
XI.3. Medicina anti-aging (concept modern) versus rasayana (concept tradiţional) . 183

XI.3.1. Terapia rasayana trebuie precedată de detoxifiere 183
XI.4. Plante medicinale cu potenţial anti-ageing şi/sau regenerativ (rasayana) 184
XI.5. Plante medicinal cu potențial dermatocosmetic 187
XI.6. Materia Medica 188
X.6.1. Cătină albă (*Hippophae rhamnoides*, fam. Elaeagnaceae) 188
X.6.2. Neem (*Azadirachta indica*, fam. Meliaceae) 190
X.6.1. Amalaki (*Emblica officinalis*, fam. Combretaceae) 192

CAPITOLUL I
INTRODUCERE IN MEDICINA BOTANICĂ

"The revival interest in herbal medicine
is a worldwide phenomenon."
Mark Blumenthal, Director Executiv
al American Botanical Council

NOŢIUNI CHEIE

Istoria medicinei botanice. Noua paradigmă în farmacologie şi cercetarea plantelor medicinale: «Lovituri multiple de intensitate redusă sunt mai eficiente decât o singură lovitură de mare intensitate». Caracteristicile medicamentului ideal: imitator/fiziologic-like, selectiv, non-toxic, discriminativ. Conceptul „magic bullet" („glonţul magic"). *Anupana*–bioenhancer /bioamplificator. Fitocomplexul versus fitocompus izolat. Fitocompuşi versus compuşi de sinteză. Diferite niveluri de sinergie prezente la plantele medicinale.

I.1. Istoria medicinei botanice.

Plantele au fost folosite de mii şi mii de ani pentru vindecare. Rădăcinile medicinei botanice sau fitoterapiei aparţin preistoriei şi reprezintă originea farmacoterapiei moderne. Este destul de semnificativ faptul că termenul „medicament" este derivat dintr-un vechi cuvânt olandez, *droog*, care are sensul de "a usca", întrucât chiar de la începurile fitoterapiei se obişnuia ca plantele medicinale să fie uscate înainte de a fi utilizate ca remedii.

Există evidenţe conform cărora plantele medicinale erau folosite încă din epoca de piatră, perioada paleoliticului mijlociu. Cele mai vechi dovezi arheologice cu privire la medicina botanică, datează din 65.000-80.000 î.Hr. şi au fost descoperite în peştera Shanidar din Irak în 1968, atunci când s-au analizat probe de sol prelevate dintr-un mormânt Neanderthal. În aceste probe au fost detectate urme semnificative de polen din mai multe specii de plante (coada şoricelului, albăstrea, schinel, cruciuliţă, nalbă, etc) recunoscute ca având virtuţi medicinale şi utilizate din vechime până în zilele noastre în scop terapeutic, în această regiune. Oamenii de ştiinţă au ajuns la concluzia că florile probabil au fost alese pentru proprietăţile lor specifice medicinale, nu în scop ornamental.

Există descoperiri similare în Europa, în peşterile de la Lascaux, Franţa, unde sunt pictate plante medicinale pe stânci, probe considerate a proveni din perioada 13,000-25,000 î.Hr.

Primele înregistrări scrise de medicină botanică

• *Europa*. Hipocrate (460-370 î.Hr.) menționează în lucrarea sa proprietățile curative ale mai mult de 300 de plante medicinale. Primul tratat european despre plante medicinale este intitulat De Materia Medica, scris de medicul grec Dioscorides Pedanios în primul secol d.Hr., și conține descrieri ale mai mult de 600 de plante medicinale.

• *India*. În India, medicii ayurvedici au folosit plante (de exemplu, turmericul), probabil începând cu 4000 î.Hr. Prima descriere sistematică și cuprinzătoare a bolilor și a tratamentului lor se găsește în *Atharva Veda*, una dintre cele patru Vede, datând din 1500 î.Hr.-1000 î.Hr.. *Nighantu Bhavaprakash* poate fi considerată primul tratat de plante ayurvedice, datând din secolul al XIV-lea î.Hr.. *Bhavamisra* a fost autorul tratatului *Bhavaprakash nighantu* (Lexicon), care face parte din așa numita „triadă minoră" sau *laghutrayis* (alcătuită din *Sharanghadara, Madhavanidana și Bhavaprakash*). Acest text este considerat ca incluzând primul index de remedii Ayurveda.

Tratatul *Sushruta Samhita,* atribuit lui Sushruta, scris probabil în secolul VI î.Hr., descrie 700 de plante medicinale, remedii minerale și animale. Un alt tratat intitulat *Charaka Samhita,* atribuit lui Charaka, datând probabil în secolul IV î.Hr., de asemenea, conține informație de bază despre sute de plante indiene. Acest tratat nu a supraviețuit în întregime pînă în zilele noastre, decât o treime putând să fie recuperată. *Shushruta Samhita* şi *Charaka Samhita* fac parte din aşa numita „triadă majoră" (*bruhat trayi*) a tratatelor de Ayurveda (alcătuită din *Charaka Samhita, Sushruta Samhita, Ashtanga Samgraha* şi comentariile lor).

• *China*. Cel mai vechi tratat chinezesc despre plantele medicinale este *Shennong Ben Cao Jing* (Materia Medica a lui Shennong). Sunt menţionate şi clasificate 365 de remedii, majoritatea fiind plante medicinale. Shennong (lit. „Fermierul Divin") este o figură legendară, despre care se spune că a trăit în jurul anului 2800 î.Hr. (acesta reprezintă şi motivul pentru care se bazează afirmaţia conform căreia medicina chineză ar avea o istorie de 5000 de ani). Numele său vine de la faptul că el a împărtășit cunoștințele sale despre plante agricultorilor, și acest proces de predare de la o generaţie la alta s-a continuat pe cale orală timp de secole. Shennong este renumit pentru metoda sa de degustare a plantelor în scopul identificării virtuţilor sale medicinale, selectării celor care erau potrivite ca remedii, și detectării celor cu potențial toxic. Ca urmare a eforturilor sale, plantele au început să fie utilizate în mod curent pentru îngrijirea sănătăţii în China.

• *Egipt*. Medicii antici egipteni au scris Papirusul Ebers în jurul anului 1500 î.Hr., scriere care conține informații cu privire la peste 850 de medicamente din plante (ex. usturoi, ienupăr, ricin, aloe, și mătrăgună).

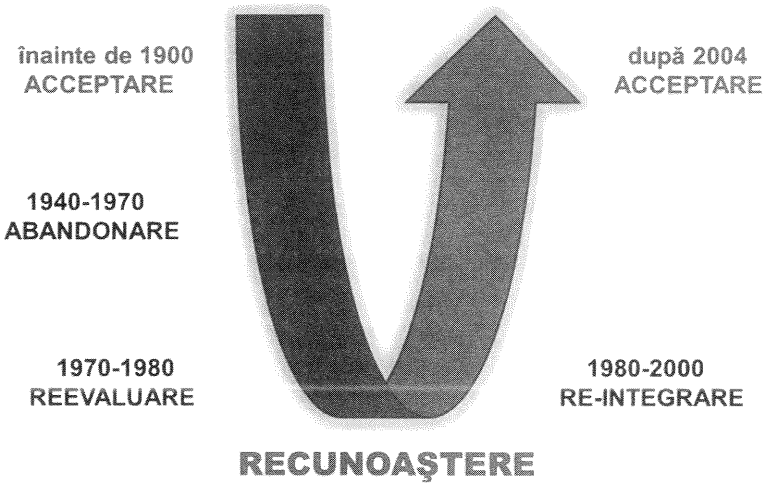
• *Mesopotamia*. În Mesopotamia, cele mai vechi texte despre plantele medicinale au fost pe scrise pe tăbliţe de lut sumeriene datând de peste 5.000 de ani. Aceste surse antice conţin liste de sute de plante medicinale.

Medicina botanică astăzi

Potrivit raportelor OMS, în prezent, 70% din populaţia lumii se bazează pe plante medicinale pentru îngrijirea sănătăţii lor. Cu toate acestea, dintre cele aproximativ 250.000 de specii de plante superioare din întreaga lume, doar 17% sunt studiate pentru potenţialul lor terapeutic[1].

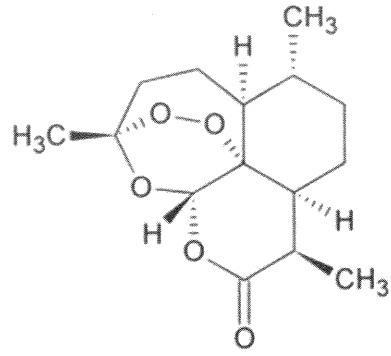
În prezent asistăm totuşi la un proces de renaştere a medicinei botanice, descris de către unii critici drept marele "marele U-turn pentru plante medicinale" (vezi Fig. I.1.). Reevaluarea şi recunoaşterea potenţialului plantelor medicinale a început in anii '70. Putem vorbi despre o adevărată acceptare a valorii plantelor medicinale de către comunitatea ştiinţifică numai după 2004, care este momentul în care Food and Drug Administration (FDA) a schimbat regulamentul privind medicamentele botanice.

Fig.I.1. Evolutia poziţiei comunităţii ştiinţifice faţă de plantele medicinale



Alt fapt semnificativ în acest sens este reprezentat de acordarea Premiului Nobel pentru Medicina si Fiziologie în 2015 pentru descoperirea a doi compuşi naturali cu activitate antiparazitară, dintre care unul este de origine vegetală: artemisinina-izolată pentru prima oară din planta *Artemisia annua* (pelinita sau pelinul dulce) în anul 1972 de către o echipă de cercetători chinezi.

La sfârșitul anului 1975, structura sa chimică de lactonă sesquiterpenică purtătoare a unei grupări peroxidice a fost elucidată.



Fiind extrem de diferită din punct de vedere structural de toate celelalte antimalarice cunoscute, artemisinina și derivații săi au provocat o adevărată revoluţie în farmacologie, fiind în prezent considerate cel mai eficient medicament în tratarea malariei cerebrale și a formelor rezistente la colchicină. Artemisinina a fost numită "cea mai bună speranță pentru tratamentul malariei" de către Organizația Mondială a Sănătății, din cauza eficienței, efectelor secundare minime şi cazurilor rare de rezistenţă.

In plus faţă de efectul excelent antimalaric, studiile ştiinţifice au evidenţiat de asemenea că artemisinina și derivații săi posedă multiple activităţi farmacologice: antileishmanioză, antischistosomiază, antibacteriană, antivirală, antiinflamatorie, imunosupresoare, anticancerigenă, fiind utile în tratamentul bolilor infecţioase de orice fel (parazitoze, infecţii bacteriene şi virale), autoimune, alergice, cancer, etc [2–4].

I.2. O nouă paradigmă în farmacologie şi cercetarea plantelor medicinale

Experţii susţin că industria farmaceutică se confruntă cu o criză. Costul şi timpul mediu necesare pentru a descoperi un medicament nou sunt într-o continuă creştere, fără însă ca acest fenomen să fie asociat cu o creştere paralelă corespondentă a numărului de medicamente care să fie mai bune, mai sigure şi mai eficiente[5]. În consecinţă, etnofarmacologia şi plantele medicinale revin în forţă în atenţia cercetătorilor, drept o nouă direcţie strategică pentru aflarea de noi soluţii terapeutice accesibile.

Caracteristicile esențiale ale medicamentului ideal

O nouă paradigmă farmacologică privind caracteristicile unui medicament ideal indică indirect plantele medicinale și fitocomplexul (care reprezintă materialul vegetal integral sau totalitatea fitocompuşillor care se găsesc într-o anumită plantă medicinală) ca potențiali candidaţi. Principalele idei promovate în cadrul acestei paradigme sunt prezentate pe scurt în continuare:

A. *Medicamentul ideal – un "imitator"*

Mai mulţi oamenii de ştiinţă au propus recent că medicamentul ideal ar trebui să imite scenariul fiziologic şi să producă doar perturbări parţiale ale ţintei, ceea ce ar corespunde bine cu presupusa afinitate joasă dintre substrat şi enzimă caracteristică compuşilor prezenţi în plante medicinale[6].

B. *Multiple lovituri blânde asupra celulei sunt mai bune decât o singură lovitură puternică*

Multiple lovituri de intensitate redusă asupra ţintei sunt considerate a fi mai bune decât o singură lovitură de intensitate mare[6], pentru că ceea ce este similar cu dinamica fiziologică a celulei este mai bine "acceptat" sau "absorbit" de către celulă.Organismele vii pot fi asimilate unor reţele informaţionale structurate pe mai multe nivele de complexitate ("multilevel informational network"), iar intervenţia simultană pe mai multe nivele poate avea un impact mai bun asupra reţelei decât cea care are loc pe un singur nivel. Fitocomplexul, care este un amestec de mai multe substanţe fitochimice biologic active, corespunde bine cu mecanismul loviturilor multiple.

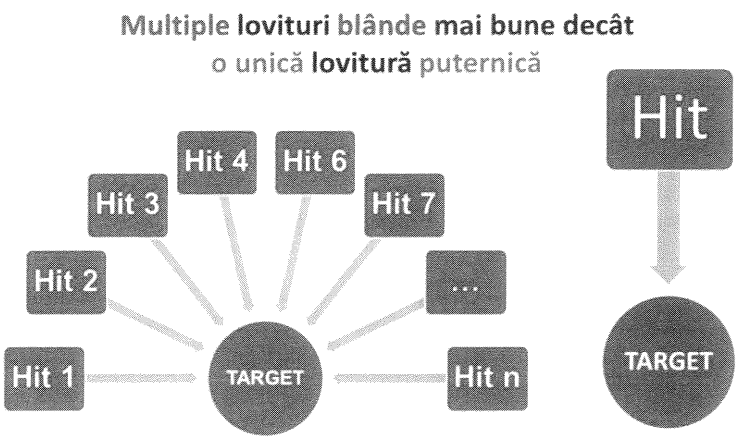


Fig. I.2. Teoria loviturilor multiple („multiple hits theory")

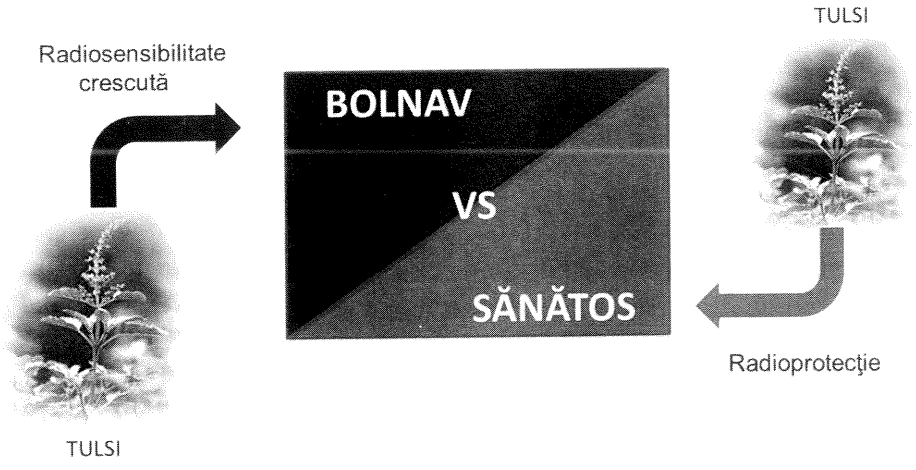
„Limbajul" organismului uman şi cel al naturii în general, este cel al semnalelor ultrajoase (ultralow signals)(e.g. frecvenţele electromagnetice caracteristice ţesuturilor vii, semnalul bioluminescent emis de către organismele vii, concentraţiile plasmatice mici ale hormonilor), care au efect reglator. Ieşirea din intervalul semnalelor ultrajoase marchează un dezechilbru, o disfuncţie, şi are un efect distructiv asupra materiei vii (ex. radiaţia electromagnetică de intensitate mare). Aceste semnale ultrajoase prezintă un pattern (un model repetitiv), cu alte cuvinte este coherent, dar în acelaşi timp modulabil (frecvenţele nu sunt fixe, se schimbă în anumite limite). Spre exemplu, fosfolipidele membranare, deşi conferă o anumită stabilitate membranelor celulare, realizează şi mişcări de flip-flop între cele două nivele ale bistratului lipidic membranar. Această mişcare de translocare

este necesară pentru menţinerea proprietăţii de autogenerare a membranelor, caracteristică celulelor vii.
Complexitatea acţiunii fitocomplexului mimează aceste caracteristici ale semnalelor ultrajoase specifice viului, cu alte cuvinte „vorbeşte" în „limbajul" organismului uman.

C. *Medicamentul ideal ar trebui să aibe "putere discriminatorie" şi să diferenţieze între celulele sănătoase şi celulele bolnave.*

Compuşii naturali, inclusiv fitocompuşii, au astfel de proprietăți și, de asemenea, un raport mai bun selectivitate / toxicitate decât medicamentele sintetice.
Anumiţi fitocompuşi au demonstrat o afinitate diferențială faţă de celulele sănătoase comparativ cu celulele bolnave.
Un exemplu special este reprezentat de către Tulsi (*Ocimum sanctum*, fam. Labiatae). Tulsi este o plantă cu proprietăţi radioprotectoare selective. Tulsi oferă protecție preferențială ţesuturilor sănătoase şi în acelaşi timp sensibilizează celulele tumorale la radiaţii, fapt care ar putea fi util pacienților cu cancer supuși radioterapiei. Protecția conferită de către tulsi se bazează pe mai multe mecanisme: protecția celulelor stem, eliminarea directă a radicalilor liberi, protecția antioxidantă indirectă, prin creşterea nivelurilor de glutation celular și a activităţii enzimelor antioxidante, chelarea metalelor grele, creșterea reparării ADN-ului.
Proprietăţi similare au fost evidenţiate şi în cazul rostopascăi (*Chelidonium majus*, fam. Papaveraceae).

Fig. I.3. Puterea discriminatorie a plantei medicinale Tulsi faţă de celulele ţintă



D. *Medicamentul ideal – „glonţul magic" („magic bullet")*

Multe medicamente, în ciuda excelentelor lor proprietăți *in vitro,* nu manifestă apoape deloc aceleaşi calităţi *in vivo*, datorită liposolubilității lor reduse sau datorită dimensiunii moleculare mari, caracteristici care au drept consecinţă o absorbție slabă și astfel o biodisponibilitate redusă.

Urmărind să găsească o soluție la această problemă, Paul Ehrlich, laureat al Premiului Nobel (1990), a dezvoltat conceptul de „glonţ magic". Conform acestui concept, medicamentul eficient ar trebui să acționeze ca o rachetă sau ca un proiectil care transportă o sarcină utilă/încărcătură direct la ţesutul/organul bolnav, cu alte cuvinte accesează cu mare exactitate ținta (biodisponibilitate ridicată). Criticii spun că "Ştiinţa a avut sarcina utilă. Ceea ce nu a avut a fost racheta." (Chuck Harrison, 2012).

Acest lucru a fost valabil până de curând (până la descoperirea anticorpilor monoclonali). Anticorpii monoclonali sunt acum recunoscuţi drept terapii specifice pentru diverse boli (cancer, respingerea transplantului, bolile autoimune, infecții). Însă această terapie poartă riscul de reacții imune (de exemplu anafilaxie acută) și alte reacții adverse legate de organelle ţintă corespondente (de exemplu, boală autoimună, cardiotoxicitate)[7].

Conceptul de *anupana* din Ayurveda poate reprezenta, de asemenea, o posibilă soluție la această "rachetă lipsă". *Anupana* reprezintă un ingredient natural, care asociat cu o plantă sau cu o formulă pe bază de plante are capacitatea de a crește biodisponibilitatea acestora. Acest tip de agent farmacologic este numit în limbaj științific modern bioamplificator (engl. *bioenhancer*).

Piperina este primul bioamplificator din lume, și reprezintă compusul activ din piperul negru și pippali (piperul lung). Proprietăți de bioenhancing ale piperinei au fost descoperite în timpul studiului formulei Trikatu, un amestec de trei condimente (piper negru, ghimbir și pippali), folosit de mii de ani ca un stimulent pentru digestie în Ayurveda şi, deasemenea, în bucătăria indiană.

Mulţi alţi fitocompuşi, de exemplu quercetina, genisteina, naringina, și glicirizina au demonstrat proprietăți de bioenhancing[8].

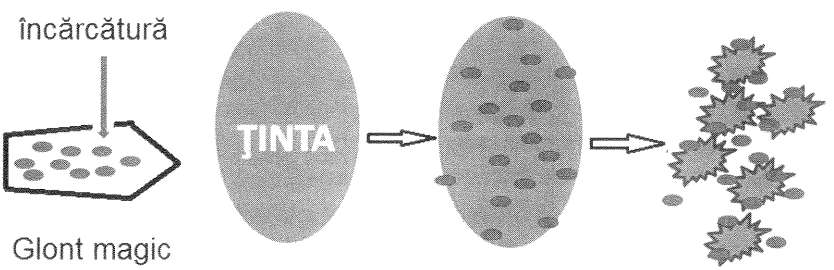


Fig.I.4. Conceptul farmacologic de „glonţ magic" (medicamentul ideal)

E. Medicamentul ideal nu ar trebui să inducă în organism dezvoltarea rezistenţei

Unul dintre cele mai importante obstacole în calea tratamentului eficient al diferitelor boli (de exemplu, infecții, cancer) este achiziționarea unei rezistențe la un spectru larg de medicamente de către organismele vii. Acest fenomen este numit rezistență multimedicamentoasă (engl. *multidrug resistance* MDR). MDR este corelată cu supraexprimarea glicoproteinei P (Pgp) în membrana plasmatică a celulelor rezistente, proteină care mediază efluxul medicamentelor din celulă[9]. Toate xenobioticele, inclusiv medicamentele de sinteză, sunt response mai devreme sau mai târziu de către organismele vii, deoarece acestea sunt programate genetic să dezvolte mecanisme protectoare de eliminare sau excreție a produselor chimice non-naturale. Mai multe studii au arătat că majoritatea fitocompuşilor nu provoacă MDR, sau mai mult decât atât, au capacitatea de a reduce MDR indusă de către medicamentele alopate. De exemplu, ginsenozidele din *Panax ginseng* favorizează acumularea de citostatice în celulele leucemice rezistente *in vivo* prin medierea scăderii fluidităţii membranare, blocând astfel efluxul medicamentelor[10], şi astfel contribuie semnificativ la efectul citotoxic al medicamentului anticanceros asupra carcinomului mamar uman[11].

Toate aceste condiții menționate anterior pentru medicamentul ideal corespund bine cu presupusele mecanisme de acţiune ale plantelor medicinale, în special cu fitocomplexul sau "întregul"[12]. S-ar putea concluziona că fitocomplexul, cu proprietățile sale imitative, sinergetice, discriminatorii, fiziologic-like, etc. ar fi putea fi un candidat pe lista potenţialelor medicamente ideale pentru tratamentul de lungă durată al bolilor cronice. De asemenea, "perturbările" parțiale induse de către plantele medicinale pe o rețea farmacologică şi care imită cu exactitate scenariile fiziologice ar fi o soluție terapeutică mai bună pentru o boală cronică decât un singur compus izolat[13]. Studii viitoare sunt necesare pentru a testa aceste ipoteze recente neortodoxe.

I.3. Conceptul de „medicament botanic"

O recunoaștere indirectă a importanţei fitocomplexului este reprezentată de faptul că începând cu anul 2004, plantele medicinale nu mai sunt limitate la nutraceutice, iar FDA nu mai consideră că este necesar ca un singur constituent chimic activ să fie izolat dintr-o plantă pentru ca acesta să fie catalogat drept medicament. Astfel în 2004 a fost introdusă noţiunea de „medicament botanic", a cărei definiţie este următoarea: „Un medicament botanic este format din materiale vegetale (plante, alge, ciuperci sau combinații ale acestora), care este disponibil ca soluție (ceai), pulbere, capsule, tablete, elixir, formă topică, forme injectabile,

inhalabile şi care este destinat pentru a diagnostica, vindeca, atenua, trata sau preveni bolile."(http://www.fda.gov)
Din păcate doar două medicamente botanice au fost aprobate de către FDA de atunci, calea care conduce la recunoaşterea unui astfel de medicament fiind anevoioasă din punct de vedere ştiinţific, administrativ şi financiar.
Există numeroase provocări legate de recunoaşterea unui medicament botanic: extractele și amestecurile vegetale sunt extreme de complexe şi au o compoziție variabilă, care depinde de nenumăraţi factori (zonă geografică, factori climatici, sezon de recoltare a materialului vegetal, etc), constituenții chimici nu sunt bine definiţi întotdeauna, ba chiar mai mult decât atât, uneori constituenții activi ai unei plante medicinale nu sunt sau nu pot fi identificaţi. În schimb există şi avantaje faţă de medicamentele de sinteză: multe plante medicinale au o istorie semnificativă a uzului uman (de exemplu, suplimente alimentare, remedii ayurvedice sau din medicina tradiţională chineză, etc), există informaţii istorice sau publicate deja legate de siguranța și / sau eficacitatea multor plante medicinale.

I.4. Fitocompuşi versus compuşi chimici de sinteză

Există oameni de știință care susțin că nu există nici o diferență între compuşii chimici obținuţi din procesele naturale de biosinteză în celula vegetală sau cei artificiali, sintetizaţi prin procedee de laborator. Cu toate acestea, există voci care afirmă contrariul.
De exemplu, vitamina C naturală neseparată de ecosistemul ei natural, cu alte cuvinte încorporată în fitocomplex, are un comportament diferit de cel al vitaminei sintetice: "ascorbatul în extractul de citrice sa dovedit a fi mult mai biodisponibil decât acidul ascorbic izolat, în cazul subiecţilor umani"[14].
Există deasemenea o stereospecificitate naturală, conform căreia doar unul dintre toţi stereoizomerii posibili ai unui compus chimic este sintetizat în mod natural în celula vegetală sau animală, acela fiind şi cel mai bine recunoscut, absorbit și recirculat de către organismele vii.
Un studiu recent a analizat distribuția stereoizomerilor vitaminei E în plasma și laptele vacilor hrănite cu vitamina naturală sau sintetică. Rezultatele au indicat că, indiferent de tratamentul dietetic, RRR-alfa-tocoferolul (care este stereoizomerul natural) a fost forma predominantă, constituind mai mult de 86%, în timp ce restul a fost reprezentat de izomerii sintetici. Dintre izomerii sintetici, cei 2S (care sunt cei mai diferiţi de izomerul natural) au fost cel mai puţin biodiponibili, contribuind cu mai puțin de 1% din totalul alfa-tocoferolului[15].Prin urmare, există un proces de biodiscriminare în organismele vii, care, în general, este în favoarea stereoizomerului natural[16].

Fitoterapia tradiţională foloseşte fitocomplexul, nu componentele acestuia izolate
Multe plante conţin fitocompuşi activi puternici, care, dacă sunt folosiţi corect, pot ajuta la vindecarea multor boli. Industria farmaceutică, la originile ei, s-a bazat pe capacitatea de a izola şi a purifica aceşti fitocompuşi, în timp ce fitoterapia tradiţională sau medicina botanică nu utilizează în general componentele isolate ale fitocomplexului, ci fitocomplexul integral sau parţial (extractul apos, extractul alcoolic, sau extractul uleios). Motivul? Există voci care susţin că natura oferă alte ingrediente în aceeaşi plantă pentru a echilibra sau susţine compuşii principali. Aceste alte componente, chiar dacă sunt mai slabe din punctul de vedere al activităţii lor biologice directe, manifestă alte funcţii auxiliare, dar nu mai puţin valoroase: pot acţiona ca agenţi sinergici, tampoane, sau pentru a contrabalansa acţiunea compuşilor principali, lucrând astfel într-o perfectă armonie cu restul fitocomplexului.

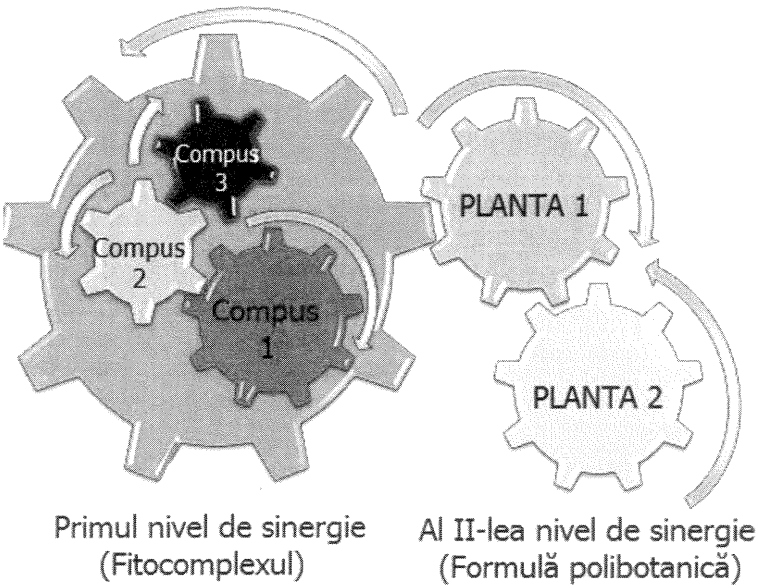
I.5. Diferitele niveluri de sinergie prezente la plantele medicinale
Remediile botanice tradiţionale se bazează pe conceptul de sinergie, ceea ce înseamnă că multiplele componente ale unei plante sau ale unei combinaţii de plante au un efect care depăşeşte suma constituenţilor izolaţi.
Medicina traditionala foloseşte mai multe niveluri de sinergie, în scopul de a spori efectul terapeutic al plantelor medicinale.

- *Primul nivel de sinergie: sinergia fitocompus - fitocompus.* Fitocomplexul este cel mai simplu exemplu de sinergie (sinergia între diferiţii compuşi vegetali care se găsesc în acelaşi fitocomplex), reprezentând primul nivel de sinergie. Această sinergie este creată de către natură şi este considerată a fi un rezultat direct al procesului de selecţie naturală.
- *Al doilea nivel de sinergie- sinergia plantă- plantă.* Aceasta este sinergia formulelor polibotanice tradiţionale, sinergia între diferitele plante medicinale amestecate împreună în aceeaşi formulă. Această sinergie a fost creată de către medicii antici, care au încercat să copieze natura. Un nivel mai complex de sinergie este reprezentată de sinergia între diferitele tipuri de formule polibotanice, care este, de asemenea, o invenţie umană (ex. numeroase formule complexe din Ayurveda conţin mici proporţii de Trikatu, care la rîndul ei este o formulă tribotanică, alcătuită din 3 condimente, şi care are rolul de a creşte biodiponibilitatea întregii formule).

Oamenii de ştiinţă au explorat acest potenţial sinergetic al plantelor medicinale, şi au inventat un tip mixt de sinergie, între plante sau ingrediente naturale şi medicamente sintetice.
Este demn de menţionat că aceste mecanisme de acţiune neortodoxe, faţă de care medicina modernă a fost opacă pentru o lungă perioadă de timp, sunt în

zilele noastre preţuite de către industria farmaceutică, aflată în prezent într-o criză inovatoare.

Fig.I.3. Diferitele niveluri de sinergie



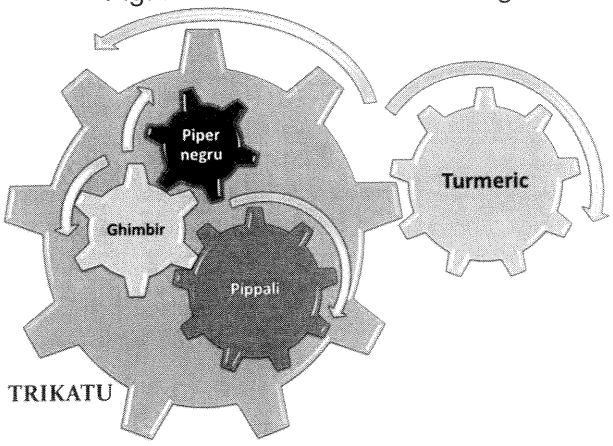
Mecanismele care stau la baza acţiunii sinergice
(1) diferite componente pot regla ţinte diferite, sau activa căi de semnalizare convergente și, prin urmare cooperează într-un mod agonistic, sinergic[17];
(2) viteză redusă de inactivare sau degradare în ficat sau intestin, prin reglarea enzimelor și transportorilor care sunt implicaţi; acest lucru duce la îmbunătățirea biodisponibilității orale a remediului respectiv;
(3) un component al remediului poate creşte penetrarea unui al doilea component în țintă (ex. țesut bolnav, celulă canceroasă, bacterie)
(4) un component poate crește legarea la ţintă a unui alt component, prelungind astfel efectul remediului[18];

Primul nivel de sinergie: fitocomplexul
Un exemplu de prim nivel de sinergie a fost descoperit de către Onawunmi et al (1984), care a studiat proprietățile principalilor fitocompuşi existenţi în *Cymbopogon citratus*: în timp ce geraniolul şi neralul prezintă acțiune antibacteriană individuală, mircenul nu prezintă activitate antibacteriană proprie,

dar manifestă o astfel de activitate atunci când este amestecat cu oricare dintre celelalte două componente principale[19].

Al doilea nivel de sinergie: formula polibotanică
Trikatu, o formulă polibotanică alcătuită din trei condimente (piper negru, pippali, ghimbir în proporţiile 1: 1: 1), este prescris de secole în Ayurveda pentru a stimula digestia. Trikatu prezintă o *sinergie intrinsecă* (pippali, ghimbirul și piperul negru se potențează reciproc), dar și o *sinergie extrinsecă* (atunci când este adăugat la alte plante, cum ar turmericul sau alte formule, le amplifică biodisponibilitatea).

Fig. I.4. A doilea nivel de sinergie



Acest fapt este cunoscut de milenii de către medici ayurvedici, care adaugă doze mici de Trikatu la multe alte formule pe bază de plante sau la pregatirea diferitelor feluri de alimente. Este foarte semnificativ faptul că din cele 370 de formule polibotanice găsite în Handbook of Domestic Medicine and Common Ayurvedic Remedies, 210 conțin fie Trikatu, fie cel puţin unul dintre componente sale individuale.

Sinergia mixtă (fito-farma): fitocompuşii sau plantele medicinale "puse la treabă" pentru medicamentele sintetice
Cel mai bun exemplu dovedit de sinergie mixtă este în legătură cu Trikatu. În prezent este binecunoscut faptul că piperina, compusul activ din piper negru şi pippali, intensifică efectul unor medicamente sintetice, având proprietăţi de *bioenhancing*[8,20]. Piperine este primul bioenhancer (bioamplificator) din lume, descoperit şi validat de către cercetătorii indieni de la Regional Research Laboratory, Jammu in 1979[21].
În combinaţie cu piperina, sau chiar cu pippali sau Trikatu, multe medicamente pot fi administrate în doze mai mici pentru obţinerea aceluiași efect. De exemplu,

un studiu clinic recent a arătat că piperina (20 mg p.o.) a crescut semnificativ concentrațiile plasmatice ale carbamazepinei la pacienții cu epilepsie, posibil prin scăderea eliminării și/sau prin creșterea absorpţiei medicamentului[22]. Mai multe studii au raportat, de asemenea, că unele medicamente, cum ar fi rifampicina, fenitoina, sulfadiazina, propranololul, teofilina, indometacinul, etc, atunci când se administrează concomitent cu Trikatu sau ingredientele sale au o biodisponibilitatea sporită[23,24].
Explicația se bazează pe faptul că ingredientele formulei Trikatu cresc biodisponibilitatea medicamentului fie prin promovarea absorbției rapide din tractul digestiv, fie prin protejarea medicamentelor de a fi metabolizate la primul pasaj prin ficat, sau printr-o combinație a acestor mecanisme[20].

I.6. Conceptele tradiţionale de anupana (Ayurveda) şi „ghid" (MTC) – „strămoşii" bioenhancerilor

Unul dintre conceptele tradiționale care corespunde bine cu conceptul de bioenhancer (bioamplificator) din farmacologia modernă este numit *anupana* (trad. „vehicol", „carrier", „adjuvant") în Ayurveda sau "ghid" în medicina tradițională chineză (TCM). *Anupana* are mai multe definiţii in Ayurveda:

1. „Orice agent care ar ameliora boala, sporind acțiunea remediului, atunci când este luat împreună cu acesta este cunoscut sub numele de *anupana*." (*Rasatarangini,* tratat de farmaceutică ayurvedică)
2. „Acele substanțe care sunt băute împreună cu, sau după medicament, sau consumul de alimente sunt cunoscute sub numele de anupana."
3. „Un vehicul fluid pentru remediu este cunoscut sub numele de *anupana*".

Anupana sau "ghidul" se presupune că ar trebui să conducă (ghideze) ingredientul activ la țesutul țintă și să-l ajute să pătrundă în zone mai profunde sau mai îndepărtate, care, de obicei, sunt greu accesibile. Cu alte cuvinte are două funcţii majore: 1) funcţia de *carrier*- asigură o mai bună distribuție tisulară, şi 2) funcţia de *ajutor*- ameliorează eficacitatea medicamentelor, în special a acelora cu biodisponibilitate orală slabă. Deasemenea, *anupana* poate avea un rol secundar şi în scăderea eventualelor efecte negative sau toxice.
De exemplu, în MTC, lemnul dulce, un ingredient inclus în numeroase formule polibotanice, se crede că transportă restul plantelor medicinale din formula respectivă, la nivelul celor 12 "meridiane/organe energetice", fiind considerat un fel de ingredient „ghid" perfect. Aceste virtuţi unice ale lemnului dulce ar avea, conform studiilor ştiinţifice,o explicaţie în capacitatea lemnului dulce de a modifica activitatea citocromului P450 și de a modula proteina transportoare de medicamente din mucoasa intestinală (P-glicoproteina)[25].
În Ayurveda, gheea (untul clarificat) se crede că transportă plantele medicinale în toate cele şapte „*dhatus*" (ţesuturi) care alcătuiesc corpul uman: limfă (*rasa*), sânge (*rakta*), muşchi (*mamsa*), ţesut adipos (*meda*), măduvă (*majja*), fluide

reproducătoare (*shukra*). Alte exemple de *anupana* folosite în Ayurveda sunt: turmericul, apa, laptele, mierea, melasa, susanul, etc.

Selectarea vehiculului (anupana) se face în funcţie de remediul principal, starea pacientului, şi/sau tipul bolii:

1. În conformitate cu remediul principal: ex. apa caldă (*anupana*) după ghee medicinal (remediu principal). În general anupana trebuie să aibe aceeaşi calitate cald-rece cu remediul principal.
2. În conformitate cu starea pacientului: ex. plante tonice vitalizante (remediu principal) în alcool (*anupana*) pentru cei debili, plante antiadipoase (remediu principal) în miere (*anupana*) pentru obezi.
3. În conformitate cu boala: în general, vehiculul (*anupana)* trebuie să aibe calitatea/calităţi opusă/opuse bolii, de exemplu, pentru o boală „fierbinte" trebuie ales un vehicul (*anupana*)„rece".

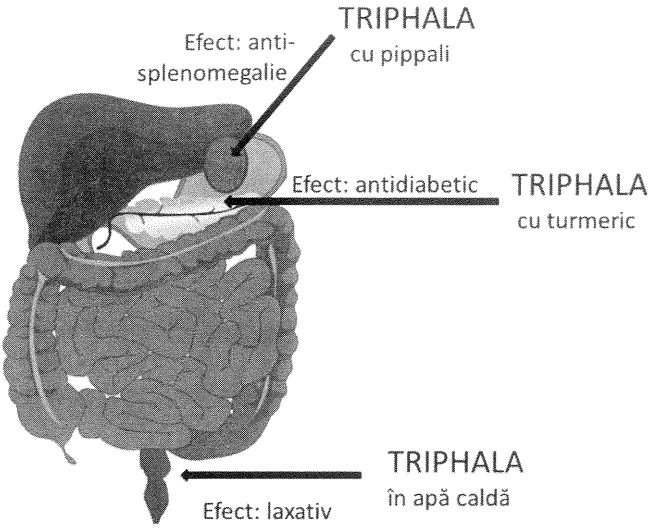
- plante antihemoragice (remediul principal) în lapte (*anupana*) în hemoragie internă (*raktapitta*)
- plante antifebrile (remediu principal) în asociere cu ghimbir (*anupana*) în febră (*jvara*)
- asafoetida sau alte plante antispastice (remediu principal) în ghee (*anupana*) în caz de durere colicativă (*sula*)
- plante antiinfecţioase (remediu principal) în asociere cu vidanga (*anupana*) în caz de infecţii
- usturoi (remediu principal) în ghee (*anupana*) în caz de afecţiuni neurologice
- plante antigutoase cu suc de guduchi în caz de gută[26,27].

Conform tradiţiei ayurvedice, aceeaşi plantă administrată cu diferite vehicule (anupana) poate avea efecte diferite.

De exemplu, Triphala (o formulă alcătuită din trei plante indiene: amalaki, bibhitaki, haritaki amestecate în proporţii egale) administrată cu diferite vehicule(*anupana)*, este utilizată pentru tratarea unor condiţii patologice diferite:

- Triphala administrată împreună cu apa caldă- acţiunea ei este direcţionată spre tubul digestiv şi apare efect laxativ, fiind indicată în constipaţie,
- Triphala administrată cu turmeric- acţiunea ei este direcţionată spre pancreas şi este indicată în diabetul zaharat,
- Triphala administrată cu pippali- acţiunea ei este direcţionată spre splină şi indicată în splenomegalie.
- Triphala cu ghee şi miere (ghee şi miere amestecate întotdeauna în părţi inegale)- indicată în afecţiuni ale ochilor
- Triphala cu ghee, miere şi zahăr brut- indicată ca reîntineritor (*rasayana*)

Fig.I.5. Efectele formulei polibotanice Triphala în funcţie de vehicul (*anupana*)



I.7. Abordarea farmacologică inversată- mai adecvată studiilor etnomedicale

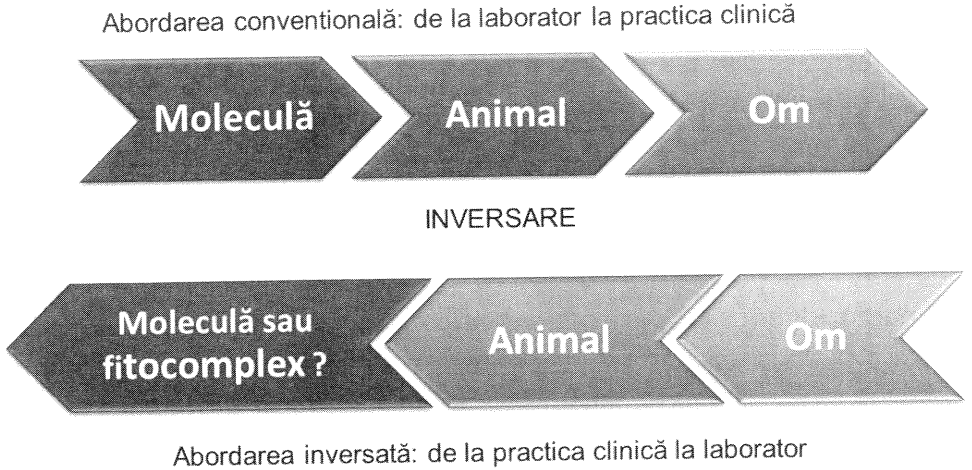
Abordările utilizate pentru a genera evidenţe în ştiinţa modernă diferă de cele ale sistemelor etnomedicale, cum ar fi Ayurveda sau MTC. În medicina modernă, în scopul de a dezvolta un medicament, acesta ar trebui să fie studiat mai întâi *in vitro* in laborator, apoi administrat la animale, şi în cele din urmă la subiecţi umani.

Abordarea farmacologică inversă ar fi mai potrivită pentru sistemele tradiționale medicale, care se află deja în uz de mii de ani, eficacitatea şi siguranţa lor fiind testate în timp. Această abordare proprie farmacologiei inversate (engl. *reverse pharmacology*) începe cu studii clinice (pentru a revalida eficacitatea pretinsă de către medicina tradiţională) și apoi continuă cu studii de laborator (pentru a identifica mecanismele moleculare de acţiune responsabile pentru efectul clinic).

In Ayurveda sau MTC, medicamentele care urmează să fie studiate sunt deja consumate de către un număr mare de subiecți umani de mii de ani, prin urmare, studiile clinice ar putea fi, și ar trebui, să constituie punctul de plecare în cercetarea farmacologică[5].

Un avantaj al acestui gen de abordare inversată, care este foarte agreat de către industria farmaceutică, este acela că poate accelera simţitor procesul de bioprospecţie, screening-ul plantelor medicinale pentru noi compuşi biologic activi, şi în consecinţă dezvoltarea unor noi medicamente.

Fig. I.5. Compararea abordărilor farmacologice utilizate pentru a obține probe ştiinţifice în medicina modernă şi etnomedicină



Sir Ram Nath Chopra, considerat a fi „Părintele Farmacologiei Indiene", a avut o contribuţie majoră prin intermediul abordării farmacologice inversate la descoperirea Rezerpinei, un alcaloid antihipertensiv din *Rauwolfia serpentina*.

Tabell.1. Exemple de medicamente obţinute prin abordarea farmacologică inversată

Numele plantei	Agenţii farmacologici
Sarpagandha *(Rauwolfia serpentina)*	alcaloizi ca agenţi antihipertensivi
Bakuci *(Psoralea corylifolia)*	psoralen ca agent sensibilizant cutanat în vitiligo
Guggul (*Commiphora mukul*)	guggulsterone ca agenţi hipolipidemici
Pippali (*Piperum longum*)	piperina ca bioenhancer
Turmeric (*Curcuma longa*)	curcumina ca agent antiinflamator
Belladona (*Atropa belladona*)	atropina ca agent anticolinergic
Kutki (*Picrorrhizakurroa*)	picrozide ca agenţi hidrocoleretici, hepatoprotectori

„Bridging the gap" între etnomedicină şi medicina modernă

Tot mai mulţi oameni de ştiinţă subliniază că este important să se elimine „prăpastia" conceptuală care există între ştiinţa medicală tradiţională şi cea

modernă, pentru a descoperi noi soluții terapeutice în sistemele etnomedicale. Însă acest proces este dificil în ceea ce priveşte plantele medicinale, pentru că de multe ori nu înțelegem cum plante medicinale sunt selectate, conceptualizate, și utilizate în etnomedicină.

Oamenii de ştiinţă au început să evalueze sistematic unele plante folosite în sistemele tradiționale medicale (ex. MTC, Ayurveda, Unani, Kampo, etc), cum ar fi ginsengul, ashwagandha, turmericul, gotu kola, etc pentru potenţialii compuși biologic activi, dar acest tip de abordare unilaterală, doar printr-un screening fitochimic, nu este suficientă pentru înțelegerea potenţialului terapeutic complet al formulelor botanice tradiționale. Ayurveda, precum și medicina tradițională chineză, sunt construite pe o epistemologie (metodologie, logică) diferită de cea folosită în medicina modernă[28]. De aceea, ar fi util în primul rând să înţelegem conceptele etnomedicale, pentru a extrage maximul de beneficiu al tratamentelor etnomedicale.

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL I

[1] N. Mamedov, Med. Aromat. Plants 1:e133 (2012).
[2] C. Shi, H. Li, Y. Yang, L. Hou, Mediators Inflamm. 2015 (2015) 435713.
[3] A.K. Das, Ann. Med. Health Sci. Res. 5 (2015) 93–102.
[4] N. Pandey, S. Pandey-Rai, Protoplasma (2015).
[5] B. Patwardhan, a. D.B. Vaidya, Indian J. Exp. Biol. 48 (2010) 220–227.
[6] P. Csermely, V. Ágoston, S. Pongor, 182 (2005) 178–182.
[7] T.T. Hansel, H. Kropshofer, T. Singer, J.A. Mitchell, A.J.T. George, Nat. Rev. Drug Discov. 9 (2010) 325–338.
[8] K. Kesarwani, R. Gupta, A. Mukerjee, Asian Pac. J. Trop. Biomed. 3 (2013) 253–266.
[9] M.M. Gottesman, I. Pastan, Annu. Rev. Biochem. 62 (1993) 385–427.
[10] H.-Y. Kwon, E.-H. Kim, S.-W. Kim, S.-N. Kim, J.-D. Park, D.-K. Rhee, Arch. Pharm. Res. 31 (2008) 171–177.
[11] J. Jin, S. Shahi, H.K. Kang, H.W. van Veen, T.-P. Fan, Biochem. Biophys. Res. Commun. 345 (2006) 1308–1314.
[12] N. Singh, M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Into the Ancient Ayurveda, 11.N. Singh and M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2010.
[13] K. Spelman, J.J. Burns, D. Nichols, N. Winters, S. Ottersberg, M. Tenborg, Altern. Med. Rev. 11 (2006) 128–150.
[14] J.A. Vinson, P. Bose, Am. J. Clin. Nutr. 48 (1988) 601–604.
[15] G.E. Meglia, S.K. Jensen, C. Lauridsen, K. Persson Waller, J. Dairy Res. 73 (2006) 227–234.
[16] H. Weiser, G. Riss, A.W. Kormann, J. Nutr. 126 (1996) 2539–2549.
[17] Y. Yang, Z. Zhang, S. Li, X. Ye, X. Li, K. He, Fitoterapia 92 (2014) 133–147.
[18] G.B. Dudhatra, S.K. Mody, M.M. Awale, H.B. Patel, C.M. Modi, A. Kumar, D.R. Kamani, B.N. Chauhan, ScientificWorldJournal. 2012 (2012) 637953.
[19] G.O. Onawunmi, W.A. Yisak, E.O. Ogunlana, J. Ethnopharmacol. 12 (1984) 279–286.
[20] C.K. Atal, U. Zutshi, P.G. Rao, J. Ethnopharmacol. 4 (1981) 229–232.
[21] C.K. Atal, IDMA Bull. 10 (1979) 483–484.
[22] S. Pattanaik, D. Hota, S. Prabhakar, P. Kharbanda, P. Pandhi, Phyther. Res. 23 (2009) 1281–1286.

[23] R.S. Karan, V.K. Bhargava, S.K. Garg, J. Ethnopharmacol. 64 (1999) 259–264.
[24] M.S. Dama, C. Varshneya, M.S. Dardi, V.C. Katoch, J. Vet. Sci. 9 (2008) 25–29.
[25] X. Wang, H. Zhang, L. Chen, L. Shan, G. Fan, X. Gao, J. Ethnopharmacol. 150 (2013) 781–790.
[26] R. Jain, P. Raghuwanshi, K. Choudhury, S. Patil, Pharma Sci. Monit. 4 (2013) 132–137.
[27] P. Paranjpe, Indian Medicinal Plants- Forgotten Healers. A Guide to Ayurvedic Herbal Medicine, Chaukhamba Sanskrit Pratishthan, Delhi, 2001.
[28] P.R. Manohar, Anc. Sci. Life 33 (2014) 195–7.

CAPITOLUL II
CONCEPTE ESENŢIALE ŞI DESCRIPTORI ETNOFARMACOLOGICI ÎN SISTEMELE MEDICALE TRADIŢIONALE

NOTIUNI CHEIE

Concepte esenţiale în Ayurveda şi Medicina Tradişională Chineză- o perspectivă integrativă. Descriptori etnofarmacologici în sistemele medicale tradiţionale. Gustul plantelor medicinale- instrument predictiv al activităţilor etnofarmacologice. Perechea de proprietăţi fierbinte- rece în etnomedicină. Integrarea conceptelor complementare Yin-Yang în context biochimic şi fiziologic. Rolul descriptorilor etnofarmacologici în cercetarea modernă a plantelor medicinale.

II.1. Concepte esenţiale în Ayurveda – o perspectivă integrativă

Ayurveda înseamnă „ştiinţa vieţii" (*ayus*- viaţă, *Veda*- cunoaştere). Deşi Ayurveda provine din perioada vedică, fiind bazată pe Atharva Veda, una din cele 4 Vede (1500 - 2,000 BC), reprezintă încă sistemul medical predominant pentru o mare parte a populaţiei indiene.

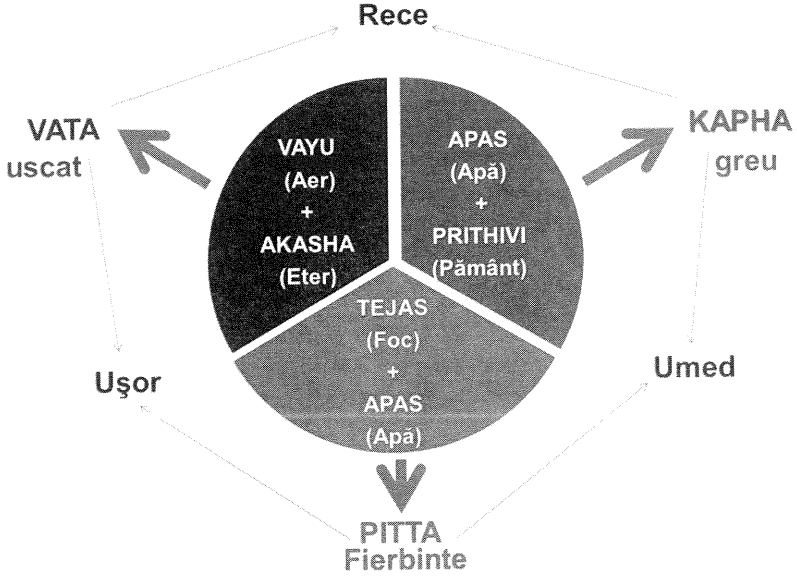
Ayurveda este un exemplu de sistem medical tradiţional coerent, care are un algoritm precis, testat în timp, pentru selectarea plantelor medicinale, pe baza mai multor descriptori etnofarmacologici (de exemplu, gust sau *rasa*, calităţi sau *gunas*, cum ar fi cald-rece, umed-uscat, uşor-greu, efect postdigestiv- *vipaka*, efect specific- *prabhava*, etc), a cărui cunoaştere îi permite utilizatorului să aleagă în mod adecvat planta medicinală optimă pentru tratamentul unei anumite patologii. Studiul logicii intrinseci a farmacologiei ayurvedice ne-ar ajuta să descoperim o metodologie universal valabilă care ar putea fi aplicată pentru estimarea activităţilor etnofarmacologice şi selectarea tuturor tipurilor de plante medicinale, indiferent de zona geografică din care provin.

II.2.Sistemul Tridosha

Ayurveda consideră că universul este format din cinci elemente: *Prithivi*- Pământ, *Apas*- Apă, *Tejas*- Foc, *Vayu*- Aer şi *Akasha*- eter sau spaţiu. Conform teoriei *Panchamahabhutas* (*Pancha*- cinci, *mahabhuta*- element), în sistemele biologice, elementele sunt codificate în trei forţe biologice numite *dosha*, care guvernează toate procesele fiziologice si metabolice. Fiecare *dosha* este compusă din două elemente şi caracterizată prin anumite calităţi: *Vata dosha* este alcătuită în principal din Aer, şi în al doilea rând din Eter (forma sa materială, grosieră este reprezentată de gazele din organism, de exemplu, gazele din tubul digestiv), *Pitta*

dosha este formată predominant din Foc, şi secundar din Apă (forma sa materială grosieră este reprezentată de bilă), în timp ce *Kapha dosha* este formată predominant din Apă, și secundar din Pământ (forma sa materială grosieră este reprezentată de mucus).
Vata dosha este caracterizată de calitatea de uscat, în timp ce celelalte două dosha sunt caracterizate de calitatea de umed, *Pitta dosha* este fierbinte, în timp ce celelalte două sunt reci, iar *Kapha dosha* este grea, în timp ce celelalte două sunt ușoare.
Sediile generale ale *dosha*-urilor în organism sunt: *Kapha*- deasupra diafragmei, în partea superioară a corpului (cap, trunchi), *Pitta*- în jumătatea superioară a abdomenului, desupra ombilicului, *Vata*- în jumătatea inferioară a abdomenului (pelvis).
Sediile digestive ale celor trei *dosha*-uri sunt: *Kapha* în stomac, *Pitta* în intestinul subțire, *Vata* în colon.
O stare armonioasă a celor trei dosha-uri creează sănătate, în timp ce o dizarmonie dintre ele se manifestă ca boală.

Fig. II.1. Sistemul Tridosha şi calităţile dosha-urilor- miezul teoriei Ayurveda



II.3. Selectarea terapeutică a plantelor medicinale în Ayurveda

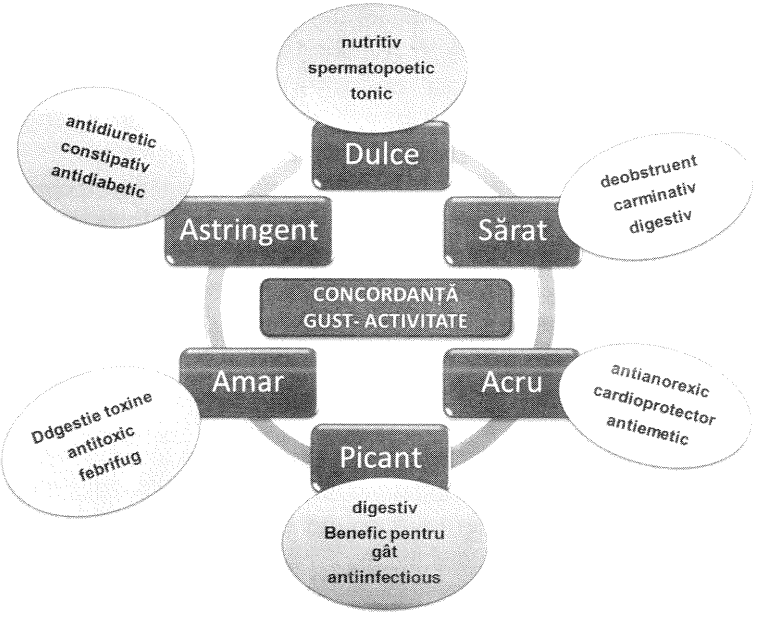
Selectarea plantelor medicinale în Ayurveda se bazează pe criterii cognitive, precum: gust (*rasa*), calităţi (*gunas*), ex. fierbinte-rece, uscat-umed, uşor-greu, etc. Cunoaşterea acestor descriptori etnofarmacologici pentru diferite plante

înzestrează utilizatorul cu capacitatea de a alege într-un mod adecvat planta medicinală optimă pentru tratamentul unei anumite patologii.

II.3.1. Descriptori etnofarmacologici: gustul

Există deja disponibile în literatura de specialitate mai multe studii științifice care sugerează că există asociaţii semnificative statistic între proprietățile organoleptice ale plantelor medicinale și indicațiile sau activitățile lor etnomedicale. Cu alte cuvinte, am putea spune că anumite senzații gustative sunt capabile de a declanșa diverse răspunsuri farmacologice şi biologice[1,2]. Echipa noastră de cercetători a studiat, de asemenea, în cadrul unui proiect recent, asociaţiile statistice dintre gustul plantelor medicinale și activitățile lor etnofarmacologice în Ayurveda, iar rezultatele au fost publicate în 2015 în prestigioasa revistă Journal of Ethnopharmacology[3]. Este demn de menționat că activitățile etnofarmacologice, care sunt considerate în mod tradițional a fi mai reprezentative pentru un anumit gust, au apărut în studiul nostru a avea putere statistică mai mare: amar- digestiv și antitoxic, dulce- tonic nutritiv, revigorant, și spermatopetic, picant- aperitiv, benefic pentru gât, astringent- antidiareic, etc[3].

Fig. II.2. Exemple de activităţietnofarmacologice asociate gusturilor[3,4]

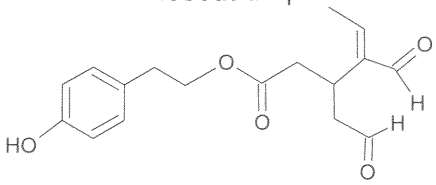


Localizarea extraorală a receptorilor gustativi- gustul mai mult decât simplu gust?
Receptorii gustativi sunt situaţi nu numai în cavitatea bucală, pe limbă, ci și în multe alte țesuturi non-gustative (de exemplu stomac, intestine, ficat, pancreas, sistemul respirator, creier, rinichi, vezică urinară, testicul, spermatozoizi)[3,5–10]. Implicațiile fiziologice ale acestor receptori gustativi cu localizare atipică reprezintă în cea mai mare parte o enigmă pentru cercetători, deşi asistăm la progrese minore în rezolvarea ei. Spre exemplu, în prezent, receptorii gustativi extraorali sunt recunoscuţi drept potențiale ținte ale unor agenţi farmacologici utili pentru tratamentul astmului bronşic, bolilor metabolice, și pentru controlul funcţiei de reproducere[11]. Este interesant de semnalat în acest context, că medicina tradiţională indiană (Ayurveda) susţine de mii de ani, că gustul (*rasa*) acționează în întreg corpul, având multiple roluri fiziologice şi activităţi etnofarmacologice și terapeutice specifice, care sunt menționate în mod clar, pentru fiecare gust în parte, în textele tradiționale vechi, ex. *Charaka Samhita*.

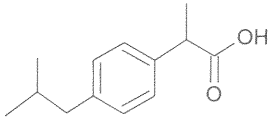
Gustul plantelor medicinale-instrument predictiv al activităţilor etnofarmacologice
Rasa in Ayurveda este un concept mult mai complex decât acela de gust, și joacă un rol foarte important în selectarea în scop terapeutic al plantelor medicinale. *Rasa* nu se limitează la cunoașterea senzorială prin papilele gustative, ci include, de asemenea, aromele experimentate pe căile olfactive retronasale şi chemosenzoriale[12].
Șase gusturi primare sunt descrise în Ayurveda: dulce, sărat, acru, amar, picant, astringent, spre deosebire de ştiinţa modernă, care descrie cinci gusturi: dulce, sărat, acru, amar, umami. Gustul umami este gustul cărnii (termenul umami provine de la cuvântul japonez "*umai*", care înseamnă „savuros" sau "cărnos"), care în Ayurveda este catalogată a avea gust dulce. Unele studii moleculare au arătat că există chiar asemănări structurale importante între receptorii gustului dulce și cei ai gustului umami, care au o subunitate comună[11].
Gustul plantelor medicinale este indicat în textele tradiționale de etnofarmacologie sau poate fi evaluat experimental prin metode standardizate din punct de vedere științific, de către grupuri de candidați instruiți[13]. Aceste metode de percepţie directă şi fină a gustului se consideră că pot fi învăţate printr-un antrenament sistematic de lungă durată[12].

Gust similar- formă moleculară similară
Oamenii de ştiinţă discută ipoteza conform căreia gustul similar înseamnă geometrii moleculare similare ale farmacoforilor (independent de structurile lor chimice!), şi prin urmare, receptori similari pe celula ţintă, şi, astfel activități farmacologice similare[12].
De exemplu, oleocanthalul (un ingredient natural din uleiul de măsline) și ibuprofenul au dovedit a avea activitate antiinflamatoare similară, ca urmare a

inhibării COX-1 și COX-2, în ciuda structurilor chimice evident diferite. În prezent olecanthalul este recunoscut drept un antiinflamator nesteroidian natural[14].

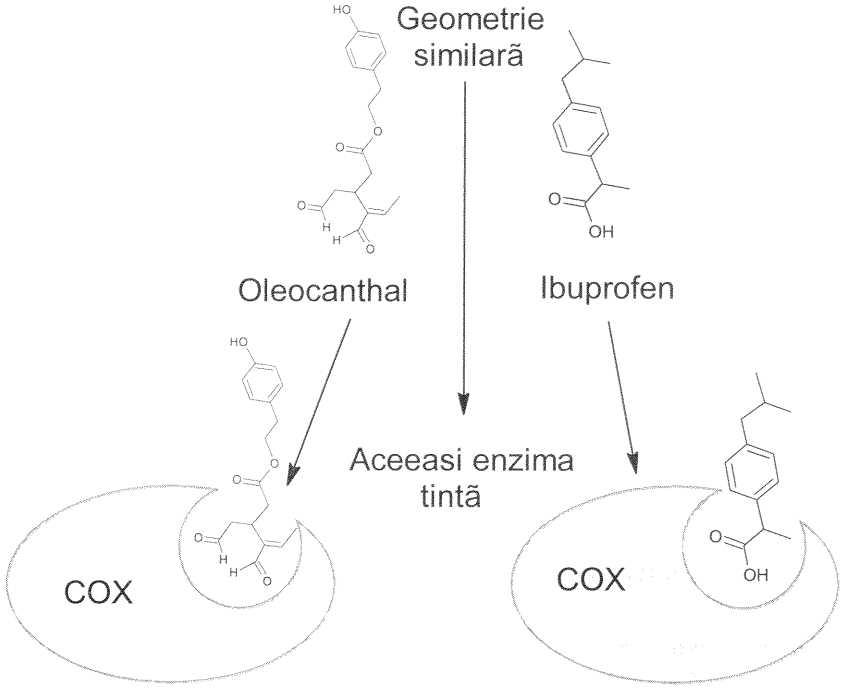


Oleocanthal



Ibuprofen

Ambii compuși produc aceeaşi senzație puternică de înțepătură în gât[15], cu alte cuvinte au acelaşi gust, deasemenea au geometrii moleculare similare, aspect care este incriminat în afinitatea lor similară pentru acelaşi situs de reglare al enzimelor COX.



De asemenea, este extrem de sugestiv că s-au descoperit până în prezent mai mult de 550 compuşi amari, care prezintă afinitate pentru doar aproximativ 25 receptori cunoscuţi ai gustului amar. Prin urmare, un singur receptor leagă diferiți liganzi aparţinând unui spectru chimic extrem de larg, dar care demonstrează un înalt grad de similaritate structurală 2D (de exemplu acidul aristolohic, falcarindiolul, divinil sulfoxidul, și picrotoxinina se leagă la același receptor gustativ, hTAS214)[16].

Activităţi etnofarmacologice asociate cu gusturile în Ayurveda

În cele ce urmează sunt prezentate sintetic acţiunile etnofarmacologice ale celor şase gusturi fundamentale, conform tradiţiei Ayurveda.

Tabel II.1. Caracteristicile tradiţionale ale gustului dulce[17]

Activităţi etnofarmacologice ale gustului dulce menţionate în Ayurveda	Exemple de plante medicinalecu gust dulce
• tonic general (benefic pentru întregul corp) • tonic nutritiv pentru variate ţesuturi: stimulează creşterea fluidelor corporale (plasma), sângelui, muşchilor, ţesutului adipos, oaselor, măduvei, esenţei vitale (*ojas*) • spermatopoetic (creşte cantitatea de spermă) • anti-ageing (promotor al longevităţii) • calmant al celor şase organe senzoriale • promotor al puterii corporale • promotor al strălucirii tenului • diminuează excesul de bilă (*pitta*) • antitoxic (diminuează efectele otrăvii) • antidipsic (produce uşurarea senzaţiei de sete) • reduce senzaţia de arsură • promotor al sănătăţii pielii, părului, vocii • creşte greutatea corporală (vindecă emacierea, consumpţia) • demulcent (umectează mucoasele nasului, gurii, gîtului, buzele şi limba) • anticonvulsivant (uşurează convulsii, spasme)	• lemn dulce (*Glycchiriza glabra*, fam. Fabaceae), rădăcină • colţii babei (*Tribulus terrestris*, fam. Zygophyllaceae), parte aeriană • bala (*Sida cordifolia*, fam. Malvaceae), rădăcină sau frunze

Pentru a testa teoria ayurvedică referitoare la efectele etnofarmacologice ale gustului dulce, am realizat un studiu de caz, acela al plantei medicinale lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*, fam. Fabaceae), un exemplu clasic de plantă medicinală cu gust predominant dulce. Comparaţia pe care am făcut-o între activităţile tradiţionale ale gustului dulce şi activităţile evidenţiate ştiinţific ale plantei lemn dulce indică o suprapunere aproape completă (vezi Tabelul II.2). Evident că un simplu studiu de caz nu este suficient pentru a confirma o teorie, însă este provocator şi sugerează o potenţială corespondenţă statistică ce s-ar putea obţine şi în cazul unor viitoare studii de *data mining* realizate pe baze de date care să cuprindă sute sau chiar mii de plante medicinale şi care să cartografieze tot spaţiul farmacologic şi etnofarmacologic.

Tabel II.2. Gustul dulce al rădăcinii de lemn dulce: tradiţie versus ştiinţa modernă

Activităţile etnofarmacologiceassociate gustului dulce conform teoriei Ayurveda	Activităţile biologice ale lemnului dulce (rădăcină) (evidenţiate în studii ştiinţifice)
Creşterea cantităţii de fluide corporale (plasma)	- activitate aldosteron- like - creşte volumul extracellular[18], în exces induce hipertensiune
Contribuie la creşterea măduvei	-accelerează metabolismul celulelor stem din măduva osoasă hematogenă[19]
Favorizează longevitatea	-efect anti-aging [20] -face parte din Top 10 al ingredientelor cremelor cosmetice antiaging[21]
Tratează emacierea şi consumpţia	-activitate anti-tuberculoză (datorată acidului 18β-gliciretinic şi derivaţilor săi)[22,23] (încă din 1959, este semnalată utilitatea extractului lichid de lemn dulce în tratarea tuberculozei pulmonare)[24], activitate anti-HIV (glicirizina)[25]
Reduce efectele otrăvii	-hepatoprotector contra leziunilor induse de CCl_4[26] -protector contra nefrotoxicităţii gentamicinei[27]
Ameliorează convulsiile	-activitate anticonvulsivantă, inhibă epileptogeneza[28,29]
Promovează strălucirea tenului, pielea sănătoasă	-previne photoaging-ul[30]
Contribuie la creşterea oaselor	-favorizează sănătatea oaselor, creşte densitatea osoasă[31]
Uşurează senzaţia de arsură sau fierbinţeală	-activitate anti-ulceroasă[32] -previne ulceraţiile induse de AINS, dacă este utilizat concomitent cu acestea[33] - reduce frevenţa şi durata bufeurilor în cazul femeilor aflate la postmenopauză[34]
Emolient, calmat/anti-iritativ pentru nas, gură, gât, buze, limbă	-ameliorează sindromul de gât dureros postoperator (Post-Operative Sore Throat sau POST) cauzat de intubarea endotraheală în perioada postoperatorie[35]
Reduce *pitta* (bila)	-activitate coleretică[36]

Tabel II.3. *Caracteristicile tradiţionale ale gustului sărat*[17]

Activităţi etnofarmacologice ale gustului sărat menţionate în Ayurveda	Exemple de plante medicinalecu gust sărat
• carminativ • stimulent digestiv • emolient • antispasmodic • vindecă rigiditatea, „înţepeneala" • elimină obstrucţiile şi dizolvă acumulările de substanţă (ex. chisturi, excrescenţe) • lichefiază mucusul vâscos, aderent • laxativ • sialogog (stimulează secreţia salivară) • sudorific (stimulează secreţia sudoripară)	Obs. Gustul sărat este rar întâlnit în regnul vegetal, și în general ca gust secundar: • usturoi (*Allium sativa*, fam. Alliaceae) • limba mielului (*Borago officinalis*,fam. Boraginaceae) • dronapuspi (*Leucas cephalotes*, fam. Lamiaceae). Mai există în alge şi licheni.

Tabel II.4. *Caracteristicile tradiţionale ale gustului acru*[17]

Activităţi etnofarmacologice ale gustului acru menţionate în Ayurveda	Exemple de plante medicinalecu gust acru
• stimulează apetitul • tonic nutritiv • limpezeşte mintea • întăreşte organele senzoriale • promotor al puterii • cardioprotector, tonic cardiac • stimulează secreţia salivară (sialogog) • stimulent digestiv	• cătină (*Hippophae rhamnoides*, fam. Elaeagnaceae), fructe • amalaki (Emblica officinalis, fam. Euphorbiaceae), fructe • curmale chinezeşti (*Zizyphus jujube*, fam. Rhamnaceae), fructe

Tabel II.5. *Caracteristicile tradiţionale ale gustului picant*[17]

Activităţi etnofarmacologice ale gustului picant menţionate în Ayurveda	Example de plante medicinalecu gust picant
• promotor al digestiei • creşte absorpţia hranei, biodisponibilitatea • sprijină activitatea optimă a organelor senzoriale • anti-obezitate • anti-urticarie • tratează conjunctivita cronică • ajută eliminarea produşilor reziduali • vindecă mâncărimile (antipruriginos) • antiinfecţios • sparge obstrucţiile şi cheagurile de sânge • clarifică tracturile, pasajele, detoxifiant	• piper negru (*Piper nigrum*, fam. Piperaceae), seminţe • ghimbir (*Zingiber officinalis*, fam. Zingiberaceae), rădăcină • cimbru (*Thymus vulgaris*,fam. Lamiaceae), parte aeriană

Tabel II.6. *Caracteristicile tradiţionale ale gustului amar*[17]

Activităţi etnofarmacologice ale gustului amar menţionate în Ayurveda	Exemple de plante medicinal cu gust amar
• reduce mucozităţile, lichidele excesive (efect usucător), grăsimea • stimulent digestiv • anti-greață • coleretic-colagog • antitoxic (antidote al otrăvii) • antiinfecțios • detoxifiant • purifică laptele matern • purifica sânge • purifică rănile (antiseptic) • purifică gâtul • vindecă febra (antipiretic) și senzația de arsură • vindecă boli de piele • promovează fermitatea pielii și a mușchilor • vindecă mâncărime (antipruriginoasă) • vindecă setea (antidipsic) • reduce cantitatea de fecale și urină • crește capacitățile intelectuale	• coada şoricelului (*Achillea millefolium*, fam. Asteraceae), parte aeriană • neem (*Azadirachta indica*, fam. Meliaceae), frunze • genţiană (*Gentiana asclepiadea*, fam. Gentianaceae), rădăcină

Tabel II.7. *Caracteristicile tradiţionale ale gustului astringent*[17]

Activităţi etnofarmacologice ale gustului astringent menţionate în Ayurveda	Exemple de plante medicinalecu gust astringent
• sedativ, efect calmant • absorbtiv, constrictiv, constipativ • antidiareic • hemostatic • vindecă rănile, cicatrizant • purifică sângele • reduce fluidele corporale excesive, umezeala (efect de uscare) • reduce grăsimea (anti-obezitate)	• stejar (*Quercus robur*, fam. Fabaceae), scoarţă • nuc (*Juglans regia*, fam. Juglandaceae), frunze • arjuna (*Terminalia arjuna*, fam. Combretaceae), scoarţă

Un studiu statistic efectuat pe o bază de date constând din plantele medicinale indiene cele mai utilizate, care a fost realizat recent în departamentul nostru și publicat în Journal of Ethnopharmacology, a arătat că teoria Ayurveda a relațiilor

dintre gust (*rasa*) şi activitățile etnofarmacologice este valabilă: gustul ar putea fi un bun descriptor etnofarmacologic (un etnofarmacofor), util pentru estimarea potențialul terapeutic al plantelor medicinale. Acest fapt ar putea avea un impact enorm asupra cercetării plantelor medicinale[3]. O potențială aplicație practică a rezultatelor noastre ar putea fi o eficacitate crescută a bioprospectării plantelor medicinale pentru identificarea fitocompuşilor biologic activi. Acest tip de abordare, de asemenea, permite substituția de remedii/plante, în absența unei plante medicinale de primă alegere, pentru că plantele cu gust similar si calităţi similare, au activități farmacologice similare. Este foarte sugestiv că activitățile etnofarmacologice, care sunt atribuite în mod tradițional pentru un gust, au o semnificație statistică mai mare în studiul nostru:

- amar- detoxifiant, stimulent digestiv şi antitoxic / anti-otrăvire
- dulce- tonic nutritiv / promotor al greutăţii, vitalizant, promotor al puterii corporale, spermatopoetic
- picant- aperitiv, benefic pentru gât
- astringent- antidiareic
- acru- antianorexic.

Activități etnofarmacologice asociate cu gusturile în medicina tradiţională chineză

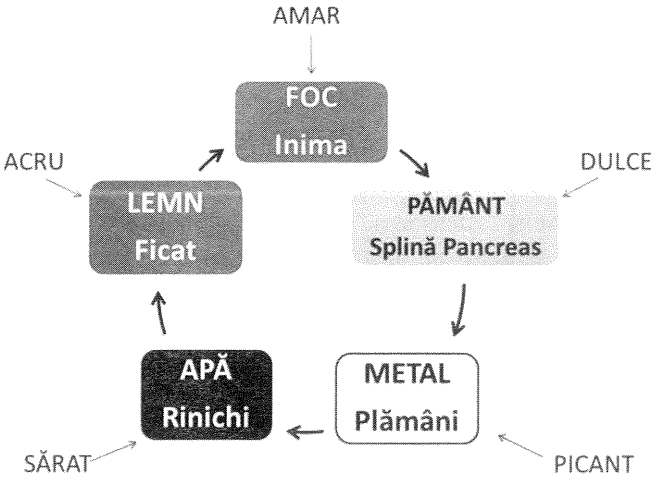
În medicina tradițională chineză, ca și în Ayurveda, gustul și efectul plantelor medicinale chinezești sunt unificate sau, într-o mare măsură, interdependente. Studii recente, bazate pe metode de data mining (identificarea asocierilor frecvente și a regulilor de asociere), și analiza clusterilor, au arătat că gustul este unul dintre criteriile de selectare a plantelorîn vederea tratamentului diferitelor boli în TCM[37–39].

- *Gustul dulce.* Gustul dulce şi plantele medicinale cu gust dulce sunt în mod tradițional asociate cu un efect tonic, simultan revigorant și calmant. Gustul dulce echilibrează, moderează şi este indicat în sindroame prin deficit şi dureri. Conceptul tradițional de dulce nu este identic cu conceptul modern de dulce: dulcele traditional este de obicei un dulce uşor, slab ca intensitate (de exemplu, orez), benefic pentru sănătate, în timp ce dulcele modern este un dulce intens, concentrat (ex. zaharuri rafinate), care nu este benefic pentru sănătate. Conform teoriei celor cinci elemente, gustul dulce este asociat cu splina şi pancreasul, în mod tradițional responsabile pentru digestie și absorbția nutrienților, semnificând că atunci când este consumat moderat tonifică splina şi pancreasul, când este consumat excesiv (ex. zaharuri rafinate) afectează negativ splina şi pancreasul.
- *Gustul picant.* Gustulul picant şi plantele medicinale cu gust picant sunt asociate cu activarea circulației *qi*-ului (energiei), dispersarea acumulărilor de

umiditate şi eliminarea factorilor patogeni din corp. Conform teoriei celor cinci elemente, gustul picant este asociat cu plămânii, semnificând că atunci când este consumat moderat tonifică plămânii, iar când este consumat excesiv îi afectează negativ.

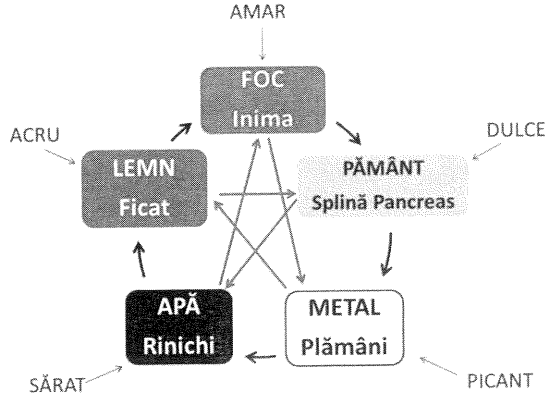
- *Gustul sărat.* Gustul sărat este asociat cu dizolvarea sau înmuierea maselor/acumulărilor de substanţă dure, eliminarea umezelii şi a flegmei, si circulaţia descendentă (ex. laxaţia). Conform teoriei celor cinci elemente, gustul sărat este asociat cu rinichii, semnificând că atunci când este consumat moderat tonifică rinichii, iar când este consumat excesiv îi afectează negativ. Este indicat în constipaţie şi umflături.
- *Gust acru.* Gustul acru şi plantele medicinale cu gust acru au o activitate constrictivă/astringentă (Obs. Gustul astringent nu există ca o categorie separată în MTC şi este inclus la gustul acru) și funcția de retenție/control al lichidelor, inclusiv transpirația, sperma, secreţiile vaginale, și sângele. Deasemenea se consideră că are un rol în generarea lichidelor în corp. Conform teoriei celor cinci elemente, gustul acru este asociat cu ficatul, semnificând că în cantitate moderată gustul acru tonifică ficatul, iar în exces îl afectează negativ.
- *Gustul amar.* Gustul amar, şi în consecinţă şi plantele amare, au o acțiune de curățare, detoxifiere, uscare (elimină umezeala excesivă din corp), răcorire (elimină căldura excesivă din corp) şi întărire a ţesuturilor flasce. Conform teoriei celor cinci elemente, gustul amar este asociat cu inima.

Fig.II.3. Corespondenţele gust –organ în Medicina Tradiţională Chineză (ciclul de generare al celor cinci elemente)



Conform ciclului de control dintre cele cinci elemente (figurat cu linii la interiorul ciclului de generare în Fig. II.4.):
Gustul amar în exces usucă pielea, care corespunde în MTC plămânilor. Mai este contraindicat în boli osoase.
Gustul dulce în exces produce dureri osoase şi căderea părului (oasele şi părul corespund în MTC rinichilor).
Gustul picant în exces produce crampe ale tendoanelor (tendoanele corespunde în MTC ficatului).
Gustul sărat în exces produce stagnarea sângelui, întunecarea tenului şi a feţei şi este contraindicat în boli de inimă.
Gustul acru este contraindicat în dureri cronice.

Fig.II.4. Influenţele gusturilor conform ciclului de control



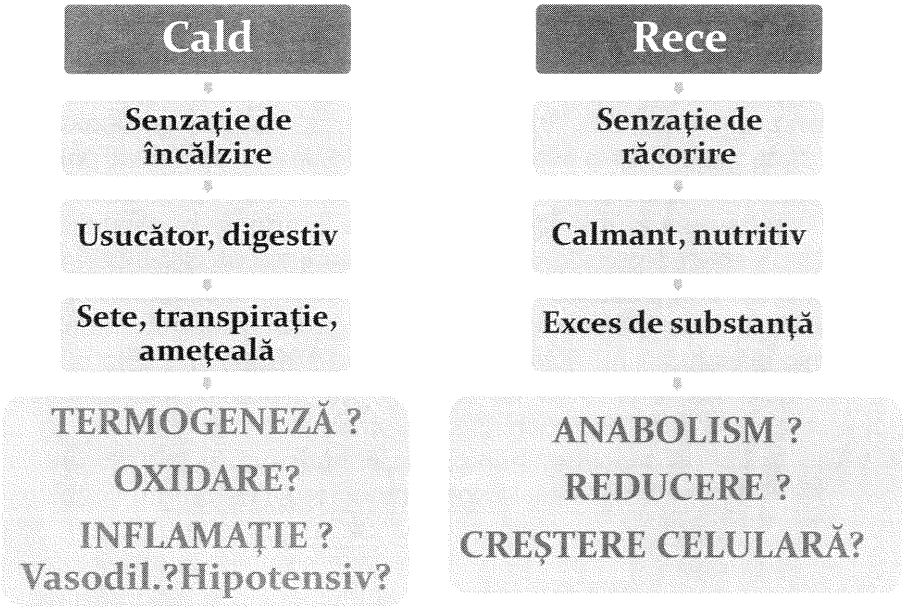
Cercetări suplimentare, efectuate pe baze de date mari, în special în domeniul network pharmacology şi al neuroştiinţelor va dezvălui puterea de predicţie a gustului în ceea ce priveşte acţiunile farmacologice moderne, și întreaga semnificație a conceptului de gust în medicină.

II.3.2. Descriptori etnofarmacologici: proprietăţile fierbinte-rece

Calitățile plantelor (sanscrită *gunas*) reprezintă alţi descriptori etnofarmacologici sau etnofarmacofori utilizaţi în Ayurveda. De exemplu, proprietățile fierbinte-rece, de asemenea, numite şi *virya* sau potenţa plantei, sunt considerate în mod tradițional a fi responsabile pentru diverse activități terapeutice.
Potența fierbinte (*ushna virya*) produce o senzație de încălzire, are efect usucător şi digestiv, și ar putea induce în anumite situații amețeli (n.a. posibil vasodilatație

și hipotensiune), sete și transpirație. Piperul negru, ghimbirul, ardeiul iute sunt plante medicinale tipice fierbinți.
Potența rece (*shita virya*) induce o senzație de răcire, are efect pacificator, hrănitor, și produce în anumite condiții un exces de substanță. Menta este o plantă medicinală tipic rece.
Această pereche de calități (cald-rece) este utilizată de milenii, alături de gust, pentru a selecta plantele medicinale în Ayurveda.

Fig. II.5. Descriptori etnofarmacologici: perechea de calități cald-rece



Plantele medicinal „reci" sunt utilizate în mod tradițional ca tratament al afecțiunilor "fierbinți". Bolile "fierbinți" par a fi asociate, conform medicinei tradiționale, cu febră, infecții, erupții cutanate roșii și stări inflamatorii. În mod tradițional, bolile caracterizate ca fiind "reci" necesită tratamente de încălzire, care includ plante medicinale „fierbinți", care au capacitatea de a restabili echilibrul „cald-rece" în organism.
Ar fi o presupunere rezonabilă să afirmăm că plantele „fierbinți" ar putea probabil induce termogeneza, producerea de energie, procesele oxidative, în timp ce plantele „reci" ar putea avea effect termolitic, stimula anabolismul, creșterea celulară, și procesele reductive. Există deja studii care confirmă această presupunere: plantele „fierbinți" sunt mai predispuse la a activa enzimele ciclului Krebs (mai ales succinat dehidrogenaza), Na^+ K^+ATP-aza, a regla inflamația, în

timp ce plantele reci posedă o tendinţă mai mare de a controla creşterea celulară, proliferarea și dezvoltarea organismului per ansamblu[40,41].

Echipa noastră a efectuat deja un studiu preliminar, în scopul de a identifica în mod sistematic asociațiile între proprietățile cald-rece utilizate în medicina tradiţională și activitățile etnofarmacologice. Am găsit mai multe asociații statistic semnificative (date încă nepublicate), care sunt de asemenea menționate în textele medicale antice.

II.4. Integrarea conceptelor Yin-Yang din Medicina Tradiţională Chineză în context biochimic şi fiziologic

Teoria yin-yang din medicina tradițională chineză afirmă că universul este guvernat de către un principiu fundamental unic numit Tao. Acest principiu este împărțit în două forțe opuse, dar complementare, Yin și Yang. Ele sunt opuse, deoarece acestea se opun una alteia în acțiunile lor, dar în același timp ele sunt complementare, deoarece ele formează o uniune inseparabilă. Cea mai simplă descriere a Yin si Yang folosește perechi de calități complementare. Totul in natură ar putea fi descris în termenii Yin- Yang. Yin -Yang nu sunt absolute, deoarece nimic din natură nu este 100% Yin sau 100% Yang. Ele sunt relative, descriind un lucru cu referire la un altul, și nu indică o structură materială, concretă.

Tabel II.8. Calităţile complementare Yin-Yang

Yang	Yin
activ	pasiv
funcţie	structură
agresiv („săgeată")	protector („scut")
luminous	întunecat
fierbinte/foc	rece/apă
feminine	masculine
direcţie ascendentă	direcţie descendentă
externalizare	internalizare
rapid	lent

Yin- Yang sunt caracterizate prin ubicuitate (ele pătrund tot universul, inclusiv corpul uman), transformare (ele sunt într-o interacțiune şi transformare continuă ca răspuns la schimbarea continuă a condițiilor naturale), divizibilitate infinită (fiecare dintre ele pot fi divizate la rîndul lor în alte subperechi Yin-Yang, la infinit),

și relativitate (orice aspect caracterizat fie ca Yang, fie ca Yin, poate fi perceput dintr-un alt punct de vedere ca având calitatea opusă)[42].
Relația Yin-Yang este caracterizată prin patru aspecte esențiale:

- opoziția şi restricţionarea reciprocă
- interdependența (nu poate exista unul fără celalt, fiecare conține sămânța opusului său)
- suportul reciproc (sau suportul de tip consum, este un proces de schimbare cantitativă, care explica secvențialitatea și ciclicitatea în natură)
- transformarea reciprocă (este un proces de schimbare calitativă, o calitate extrem Yang produce o nouă calitate Yin, o calitate extrem Yin produce o nouă calitate Yang).

Dinamica Yin-Yang la nivel molecular
O căutare în baza de date PubMed cu cuvintele cheie "Yin Yang", a condus la următorul rezultat: 5844 de lucrări științifice publicate. Am putea spune că teoria Yin-Yang este din ce în ce mai mult folosită de către oamenii de ştiinţă, pentru a descrie echilibrul/dezechilibrul diferitelor procese biologice sau biochimice[43], ca de exemplu: metabolism (Yin corespunde metabolismului energetic sub formă de ATP, în timp ce Yang metabolismului carbonului)[44], reglarea sistemului imun[45], autoimunitate[46], inflamaţie[47], expresia genelor[48], cancerogeneză[49].
In ceea ce priveşte corespondenţele biochimice ale Yin- Yang, cercetătorii au concluzionat că Yin ar corespunde antioxidării/reducerii, iar Yang oxidării[50,51]. Agenții oxidanţi din organismul nostru, inclusiv radicali liberi sunt Yang (agresivi), în timp ce antioxidanți endogeni sunt Yin (protectori). Reglarea „luptei" continue şi permanentul feedback dintre aceste două forte opuse şi complementare are drept rezultat echilibrul redox al ţesuturilor şi organismului[42].

Dinamica Yin-Yang la nivel celular
Fiecare celulă are receptori membranari şi nucleari (aspect Yin-pasiv). Funcțiile celulare sunt reglate de către diferiţi hormoni (aspect Yang- activ), care se leagă la aceşti receptori. Procesele de downregulation sau upregulation a receptorilor hormonali (Yin) sub fluctuațiile concentrațiilor hormonale (Yang) reflectă relaţia de restricționare reciprocă permanentă și interacțiunea continuă Yin- Yang. Deși receptorii au o trăsătură predominantă Yin, și hormoni au o trăsătură predominantă Yang, aceştia pot fi împărțiți în continuare în subcategorii Yin și Yang. Hormonii sexuali feminini sunt Yin, hormonii sexuali masculini sunt Yang. Printre hormonii sexuali de sex feminin, estrogeni sunt Yin, având un efect de răcire și producere de fluide (de exemplu, estrogenii scad temperatura și cresc secreția de mucus cervical), în timp ce progesteronul este Yang, având un efect de transformarea şi de uscare a fluidelor (progesteronul crește temperatura și are

un efect de creştere a consistenţei mucusului cervical)[52,53]. În organismul masculin, dihidrotestosteronul, rezultat din testosteron, este extrem Yang, fiind un androgen mai puternic decât compusul inițial (testosteron) care este mai puțin Yang. Dihidrotestosteronul (extrem Yang) este apoi redus enzimatic la 3beta-androstandiol, care este un estrogen (Yin). Acest proces reflectă relaţia de transformare reciprocă Yin- Yang şi indică faptul că Yang conține sămânța opusului său, Yin[42].

Dinamica Yin-Yang la nivel corporal
Ciclul menstrual este o expresie a suportului reciproc dintre principiile Yin-Yang. Fazele menstruale urmează descreşterea şi creşterea regulată a aspectelor Yin si Yang, rezultând variațiile temperaturii corpului (temperatura mai scăzută în timpul fazei foliculare și temperatură mai mare în timpul fazei luteale). În cursul fazei foliculare, fluidele se acumulează în folicul (crește Yin-ul), până se atinge un maxim, care culminează cu „explozia" folicului sau ovulația (extremul Yin se transformă în Yang). Postovulator, Yin-ul începe să scadă, pe măsură ce hrănește Yang-ul nou apărut. La apogeul Yang-ului apare sângerarea menstruală, iar ciclul transformărilor reciproce se reia.
Procesul de auto-reglaj Yin-Yang este cheia homeostaziei în organism. Condițiile fiziologice normale necesită evitarea extremelor Yin sau Yang.

Teoria Yin-Yang şi plantele medicinale
Potrivit teoriei MTC, plantele medicinale sunt prescrise pentru gestionarea echilibrului Yin- Yang. Plantele medicinale sunt clasificate ca tonice Yin și tonice Yang. O plantă medicinală care este un tonic Yin este prescrisă în sindroamele de deficit de Yin (ex. senzaţie de căldură sau fierbinţeală, uscăciunea exagerată a pielii şi mucoaselor), și o plantă medicinală care este tonic Yang este prescrisă în sindroamele prin deficit de Yang (ex. extremităţi reci, senzaţie de frig, acumulare de lichide).

II.5. Noi perspective în cercetarea plantelor medicinale

Estimăm că utilizarea descriptorilor etnofarmacologici (de exemplu, gustul, calităţile), combinate cu abordarea farmacologică inversată ar putea accelera bioprospectarea plantelor medicinale pentru identificarea de noi compuși biologic activi și deasemenea ar ajuta substituirea remediilor/plantelor medicinale lipsă.
Ne așteptăm, de asemenea, ca cercetătorii să descopere din ce în ce mai mult valoarea și avantajele fitocomplexului și ale formulelor polibotanice faţă de monoterapie. Pentru a înțelege fitocomplexul și acțiunile sale asupra sistemelor biologice este necesară integrarea cercetării experimentale cu bioinformatica, cu alte cuvinte, o abordare de tipul biologiei sistemice. Modelarea și explorarea acestui domeniu al plantelor medicinale are potențialul de a conduce la inovații

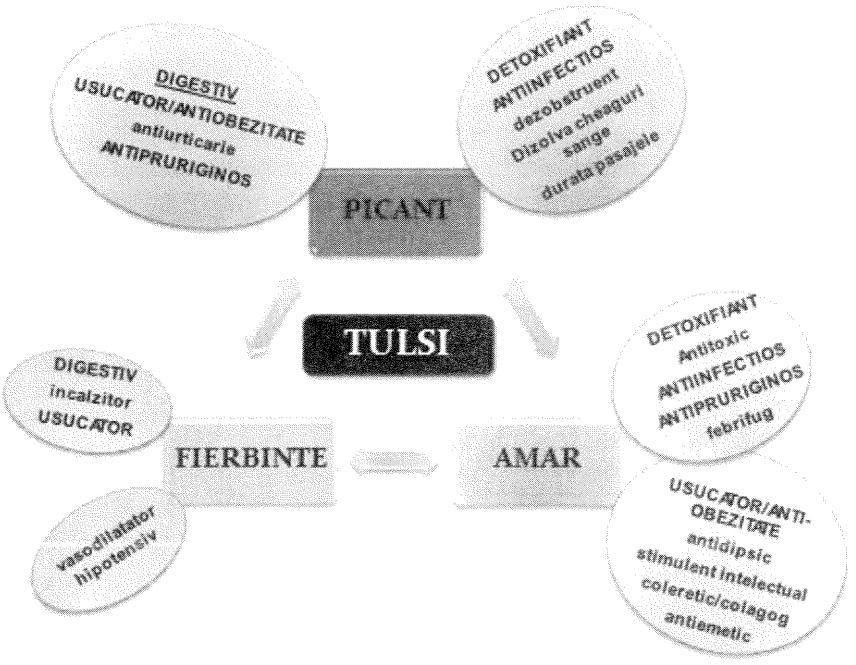
practice în descoperirea de noi medicamente, mai accesibile, cu un raport eficienţă/toxicitate mai redus[54].

II.6. Exerciţiu aplicativ. Estimarea activităţilor unei plante medicinale în funcţie de gust şi calităţi

Ştiind că tulsi este descris în medicina tradiţională indiană ca având gust picant (Obs. Ceea ce noi numim current gust aromat aparţine conform Ayurveda gustului picant), amar, şi având calitatea de fierbinte, estimate activităţile tulsi.

Rezolvare: Conform teoriei ayurvedice a celor 6 gusturi, tulsi ar avea următoarele activităţi etnofarmacologice (v. Fig. II. 6).

Fig. II.6. Activităţile etnofarmacologice ale tulsi (*Ocimum sanctum*) estimate conform teoriei celor 6 gusturi *(Legendă: majuscule folosite pentru activităţile care corespund ambelor gusturi*)



După analiza literaturii de specialitate, se poate constata că majoritatea activităţilor estimate ale tulsi sunt confirmate prin studii ştiinţifice:

- *Ayurveda*: detoxifiant şi antiinfecţios (picant + amar)

Ştiinţa modernă:
  - puternic imunomodulator (modulează funcţia limfocitelor B, T şi macrofagelor, creşte sinteza de IFN, IL-4, procentul de celuleNK, Th)[55]
  - antibacterian cu spectru larg, antiviral, anticandidozic, antihelmintic, ex. activ pe stafilococ auriu meticilino-rezistent, *Salmonella typhy, Neisseria gonorrhoeae*, util în infecţii cutanate şi acnee, adjuvant in terapia antituberculoasă, encefalopatia virală, infecţia HIV[56]

- *Ayurveda*: antipruriginos (picant + amar), antiurticarie (picant), febrifug (amar)
  Ştiinţa modernă: antihistaminic, antialergic, antiinflamator, antiasmatic[56]
- *Ayurveda:* susţine intelectul (amar), activitatea senzorială (amar+picant)
  Ştiinţa modernă: puternic adaptogen[56,57], neuroprotector (previne leziunile de ischemie-reperfuzie)
- *Ayurveda*: vasodilatator, hipotensiv (gust picant)
  Ştiinţa modernă: antihipertensiv. Pulberea de tulsi 250 mg de două ori pe zi a redus TA a pacienților hipertensivi (50 hipertensivi grupaţi în grupul Tulsi n = 25. grupul placebo n = 25). Efectul complet a fost clar la sfârșitul săptămânii a-II-a și s-a menținut ulterior, atâta timp cât administrarea a continuat[56].
- *Ayurveda:* antiobezitate, usucător (picant +amar), scade setea patologică (amar), creşte absorpţia hranei (picant)
  Ştiinţa modernă: down-reglează enzimele implicate în lipogeneză şi creşte β-oxidarea acizilor graşi[58], hipocolesterolemiant (creşte excreţia colesterolului sub formă de acizi biliari)[59], antidiabetic-hipoglicemiant (studiu clinic uman)[60], stimulează secreția de insulină[61], corecteaza parțial activitatea scăzută a mai multor enzime glicolitice (glucokinaza, hexokinaza, și fosfofructokinaza)[62]
- *Ayurveda*: dizolvă cheagurile de sânge, curăţă pasajele, dezobstruant
  Ştiinţa modernă:
  - antiaterogen-inhibă transcrierea genelor implicate în aterogeneză[63]
  - anticoagulant, antitrombotic, efect aspirin-like[64]

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL II

[1] M. Leonti, O. Sticher, M. Heinrich, J. Ethnopharmacol. 81 (2002) 307–315.
[2] P.M. de Medeiros, B.L. Santos Pinto, V.T. do Nascimento, J. Ethnopharmacol. 159 (2015) 43–48.
[3] M. Gilca, A. Barbulescu, J. Ethnopharmacol. (2015).
[4] M. Gilca, M. Bhalla, L. Gaman, I. Stoian, in:, M. Badea, L. Floroian (Eds.), Challenges Med. Food Control Environ., Universitatea Transilvania, Brasov, 2015.

[5] O. Dehkordi, J.E. Rose, M. Fatemi, J.S. Allard, K. V Balan, J.K. Young, S. Fatima, R.M. Millis, A. Jayam-Trouth, Brain Res. 1475 (2012) 1–10.
[6] J.-C. Henquin, Sci. Signal. 5 (2012) pe36.
[7] F. Li, Mol. Hum. Reprod. 19 (2013) 349–60.
[8] H.E. Raybould, News Physiol. Sci. 13 (1998) 275–280.
[9] X. Ren, L. Zhou, R. Terwilliger, S.S. Newton, I.E. de Araujo, Front. Integr. Neurosci. 3 (2009) 12.
[10] K. Yamamoto, Y. Ishimaru, Semin. Cell Dev. Biol. 24 (2013) 240–246.
[11] M. Behrens, W. Meyerhof, Flavour Development, Analysis and Perception in Food and Beverages, Elsevier, 2015.
[12] S.K. Rath, A.K. Panja, L. Nagar, A. Shinde, Anc. Sci. Life 33 (2014) 198–202.
[13] R. Pushpan, K. Nishtewsar, Anc. Sci. Life 33 (2014) 186–191.
[14] L. Parkinson, R. Keast, Int. J. Mol. Sci. 15 (2014) 12323–12334.
[15] G.K. Beauchamp, R.S.J. Keast, D. Morel, J. Lin, J. Pika, Q. Han, C.-H. Lee, A.B. Smith, P.A.S. Breslin, Nature 437 (2005) 45–46.
[16] A. Wiener, M. Shudler, A. Levit, M.Y. Niv, Nucleic Acids Res. 40 (2012) D413–D419.
[17] R. Sharma, B. Dash, Caraka Samhita, 2006th ed., Chowkhamba Sanskrit Series Office, Varanasi, 2006.
[18] M.H. Leskinen, E.J. Hautaniemi, A.M. Tahvanainen, J.K. Koskela, M. Paallysaho, A.J. Tikkakoski, M. Kahonen, T. Koobi, O. Niemela, J. Mustonen, I.H. Porsti, PLoS One 9 (2014) e105607.
[19] S.M. Minasian, T.I. Adamian, E.S. Gevorkian, Ross. Fiziol. zhurnal Im. I.M. Sechenova / Ross. Akad. Nauk 93 (2007) 1035–1042.
[20] A. Mohammadirad, F. Aghamohammadali-Sarraf, S. Badiei, Z. Faraji, R. Hajiaghaee, M. Baeeri, M. Gholami, M. Abdollahi, Iran. J. Basic Med. Sci. 16 (2013) 1170–1180.
[21] H. Cronin, Z.D. Draelos, J. Cosmet. Dermatol. 9 (2010) 218–225.
[22] A. Deveci, A.Y. Coban, Y. Tanriverdi Cayci, O. Acicbe, N. Tasdelen Fisgin, A. Akgunes, D. Ozatli, M. Uzun, B. Durupinar, Mikrobiyol. Bul. 47 (2013) 71–78.
[23] K. Kalani, V. Chaturvedi, S. Alam, F. Khan, S.K. Srivastava, Curr. Top. Med. Chem. 15 (2015) 1043–1049.
[24] K.H. HUANG, C.C. WAN, Shandong. Yi Kan. 21 (1959) 17–18.
[25] H. Sasaki, M. Takei, M. Kobayashi, R.B. Pollard, F. Suzuki, Pathobiology 70 (n.d.) 229–236.
[26] H.Z. Huo, B. Wang, Y.K. Liang, Y.Y. Bao, Y. Gu, Int. J. Mol. Sci. 12 (2011) 6529–6543.
[27] N. Aksoy, Y. Dogan, M. Iriadam, M. Bitiren, E. Uzer, A. Ozgonul, S. Aksoy, J. Ren. Nutr. 22 (2012) 336–343.
[28] B. Chowdhury, S.K. Bhattamisra, M.C. Das, Indian J. Pharmacol. 45 (2013) 40–43.
[29] J.-X. Liu, F.-R. Liu, X.-J. Yang, Y.-Z. Wang, D.-J. Chen, Q.-M. Xie, L.-H. Zeng, Zhejiang Da Xue Xue Bao. Yi Xue Ban 44 (2015) 37–42.
[30] C. Simmler, G.F. Pauli, S.-N. Chen, Fitoterapia 90 (2013) 160–184.
[31] Y. Lin, M.A. Murray, I.R. Garrett, G.E. Gutierrez, J.S. Nyman, G. Mundy, D. Fast, K.W. Gellenbeck, A. Chandra, S. Ramakrishnan, J. Nutr. Sci. 3 (2014) e13.
[32] A.M. Aly, L. Al-Alousi, H.A. Salem, AAPS PharmSciTech 6 (2005) E74–82.
[33] M. Szweda, J. Szarek, K. Dublan, T. Mecik-Kronenberg, Z. Kielbowicz, M. Bigoszewski, Vet. Q. 34 (2014) 185–193.
[34] L. Menati, K. Khaleghinezhad, M. Tadayon, A. Siahpoosh, Health Care Women Int. 35 (2014) 87–99.
[35] D. Gupta, S. Agrawal, J.P. Sharma, Middle East J. Anaesthesiol. 22 (2013) 173–178.
[36] Y.W. Kim, H.E. Kang, M.G. Lee, S.J. Hwang, S.C. Kim, C.H. Lee, S.G. Kim, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 296 (2009) G372–81.
[37] Z. Gao, F.-S. Li, H. Upur, J. Tradit. Chin. Med. 31 (2011) 303–307.

[38] X.-J. Fu, X.-X. Song, L.-B. Wei, Z.-G. Wang, Chin. J. Integr. Med. 19 (2013) 621–628.
[39] Z. Gao, Y. Lu, H. Upur, J. Jing, D. Xu, Chin. J. Integr. Med. 19 (2013) 862–868.
[40] F. Liang, L. Li, M. Wang, X. Niu, J. Zhan, X. He, C. Yu, M. Jiang, A. Lu, J. Ethnopharmacol. 148 (2013) 770–779.
[41] L.-P. Huang, M.-F. Zhu, R.-Y. Yu, J.-Q. Du, H.-N. Liu, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 39 (2014) 3353–8.
[42] M. Gilca, I. Stoian, L. Gaman, J. Altern. Complement. Med. 19 (2013) 63–68.
[43] M. Gilca, L. Gaman, D. Lixandru, I. Stoian, Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med. 11 (2014) 210–216.
[44] S.G. Wu, L. He, Q. Wang, Y.J. Tang, Microb. Cell Fact. 14 (2015) 39.
[45] A.Y.-L. So, J.L. Zhao, D. Baltimore, Immunol. Rev. 253 (2013) 129–145.
[46] B.A. 't Hart, Y. van Kooyk, Trends Immunol. 25 (2004) 353–359.
[47] R. Mills, D.L. Bhatt, J. Am. Coll. Cardiol. 44 (2004) 50–52.
[48] Y. Xu, P.D. Weyman, M. Umetani, J. Xiong, X. Qin, Q. Xu, H. Iwasaki, C.H. Johnson, Curr. Biol. 23 (2013) 2365–2374.
[49] J. Ji, X.W. Wang, J. Hepatol. 53 (2010) 974–975.
[50] B. Ou, D. Huang, M. Hampsch-Woodill, J.A. Flanagan, FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol. 17 (2003) 127–129.
[51] Y.-T. Szeto, I.F.F. Benzie, J. Ethnopharmacol. 108 (2006) 361–366.
[52] I. Rothchild, A.C. Barnes, Endocrinology 50 (1952) 485–496.
[53] F.A. Glover, J. Endocrinol. 20 (1960) 56–64.
[54] H. Kitano, Nature 420 (2002) 206–210.
[55] S. Mondal, S. Varma, V.D. Bamola, S.N. Naik, B.R. Mirdha, M.M. Padhi, N. Mehta, S.C. Mahapatra, J. Ethnopharmacol. 136 (2011) 452–456.
[56] N. Singh, M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Into the Ancient Ayurveda, 11.N. Singh and M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2010.
[57] M.M. Cohen, J. Ayurveda Integr. Med. 5 (2014) 251–259.
[58] C. Gamboa-Gomez, L.M. Salgado, A. Gonzalez-Gallardo, M. Ramos-Gomez, G. Loarca-Pina, R. Reynoso-Camacho, Food Funct. 5 (2014) 927–935.
[59] T. Suanarunsawat, W.D.N. Ayutthaya, T. Songsak, S. Thirawarapan, S. Poungshompoo, Oxid. Med. Cell. Longev. 2011 (2011) 962025.
[60] P. Agrawal, V. Rai, R.B. Singh, Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. 34 (1996) 406–409.
[61] J.M.A. Hannan, L. Marenah, L. Ali, B. Rokeya, P.R. Flatt, Y.H.A. Abdel-Wahab, J. Endocrinol. 189 (2006) 127–136.
[62] V. Vats, S.P. Yadav, J.K. Grover, J. Ethnopharmacol. 90 (2004) 155–160.
[63] D. Kaul, A.R. Shukla, K. Sikand, V. Dhawan, Mol. Cell. Biochem. 278 (2005) 177–184.
[64] S. Singh, H.M. Rehan, D.K. Majumdar, J. Ethnopharmacol. 78 (2001) 139–143.

CAPITOLUL III
NOŢIUNI INTRODUCTIVE DE FITOCHIMIE

NOTIUNI CHEIE

Fitocompuşi metaboliţi primari şi secundari. Formele farmaceutice folosite în fitoterapie. Analiza calitativă şi cantitativă a fitocompuşilor. Clasificarea fitocompuşilor în funcţie de calea de biosinteză (terpenoide, alcaloizi şi fenilpropanoide- compuşi fenolici). Terpenoide (hemiterpenoide, monoterpenoide, sesquiterpenoide, diterpene, sesterterpene, triterpene, tetraterpene, politerpene). Saponine (triterpenoidice şi steroidice). Alcaloizi (chinina, berberina, piperina). Compuşi fenolici (fenoli simpli, benzochinone, acizi fenolici, acetofenone, derivaţi ai tirozinei, acid hidroxicinamic, cumarine, naftochinone, xantone, stilbeni, flavonoide, lignani, bioflavonoide, taninuri condensate)

III.1. Noţiuni generale de fitochimie

În accepțiunea generală termenul fitochimie se referă la ştiinţa care se ocupă cu studiul compușilor chimici de origine vegetală. În cadrul acestui capitol ne vom ocupa doar de compușii chimici cu potențial terapeutic prezenți în plante – respectiv de acei compuși utilizabili în fitoterapie – fitocompuși.

III.1.1.Fitocompuşi- metaboliţi primari şi secundari

Plantele produc o varietate mare de compuși organici clasificați mai mult formal în metaboliți primari și secundari.

Metaboliții primari includ fitosterolii, nucleotidele, aminoacizii, acizii organici și zaharidele. Ei se găsesc în toate plantele și au roluri esențiale și, de regulă, evidente.

Metaboliții secundari protejează plantele împotriva dăunătorilor și agenților toxici din mediu și contribuie la culoarea și aroma plantelor.

Metaboliții secundari sunt cei care prezintă potențial interes pentru activitatea lor biologică. Aceștia prezintă activitate antioxidantă, antimicrobială, pot modula enzimele implicate în detoxifiere, pot stimula sistemul imunitar, pot inhiba agregarea plachetară, pot avea acțiune modulatorie asupra metabolismului hormonal și de asemenea pot prezenta activități citostatice. [1]

Locul de biosinteză al fitocompușilor este diferit în general de locul de acumulare și depozitare în plantă. În principiu, biosinteza are loc în frunze, după care compusul este transportat prin tulpină, spre rădăcini, pentru depozitare. Acumularea și depozitarea pot sa aibă loc, într-o mică măsură, și în frunzele plantelor, nefiind întâlnită frecvent la nivelul tulpinii. Recoltarea plantelor

medicinale se face în momentul în care ele conțin cantitatea maximă de principii active.

III.1.2. Factorii care influențează acumularea fitocompusului în ţesurile vegetale Factorii care influențează acumularea fitocompusului în ţesurile vegetale sunt anotimpul, momentul zilei în care se face recoltarea, tipul de sol, temperatura, lumina, accesul plantei la apă. De exemplu conținutul în alcaloizi din *Atropa belladonna* în Caucaz este aproximativ 1,3%, pe când aceeaşi plantă cultivată în Suedia conține 0,3%. [2] Frunzele de *Digitalis lanata* conțin maxim de principii active între orele 11:00-14:00. Concentrația în ginkgolide A,B si C și bilobalide este foarte scăzută primăvara și crește la nivel maxim la sfârșitul verii sau începutul toamnei în *Gingko biloba* [3]. Fitoterapia se bazează pe efectele sinergice ale principiilor active din plante.

III.2. Formele farmaceutice folosite în fitoterapie

Formele farmaceutice frecvente folosite în fitoterapie sunt soluțiile, hidrodistilatele, sucurile și cataplasmele.

Soluțiile sunt amestecuri omogene. Ca preparate fitofarmaceutice putem întâlni soluții apoase, alcoolice, uleioase, extracte. Infuziile, decocturile și maceratele sunt soluții apoase. Soluțiile alcoolice sunt cunoscute sub denumirea de tincturi.

Extractele se pot prepara folosind solvenți polari sau nepolari.

Infuzia este utilizată în cazul florilor, frunzelor și părților aeriene subțiri ale plantelor pentru extracția principiilor active greu solubile la rece, dar termostabile. Cantitatea de apă adăugată peste produsul vegetal este calculată pentru o concentrație de 5 -10%. Apa incalzită la fierbere se adaugă peste produsul vegetal și se lasă să stea 10-15 minute, după care se filtrează.

Decoctul se obține prin fierberea produsului vegetal timp de 5-10 minute urmată de răcire și filtrare. Este o metodă de extracție a principiilor active din produsele vegetale dure (ex. scoarţă, rădăcină), în cazul în care acestea nu conțin produși volatili.

Maceratul este folosit în cazul în care substanțele active se extrag mai bine la rece, deoarece temperatura ridicată le precipită. Macerarea se face la temperatură obișnuită, produsul vegetal fiind în contact cu solventul, un timp variabil (10-12 ore), agitând din când în când.

Soluțiile uleioase se prepară de obicei prin extracția la cald (45-50 grade, 24 de ore) a produsului vegetal umectat cu alcool într-un ulei vegetal. Concentrația soluțiilor uleioase poate fi de 10 sau 20%. Când uleiul vegetal este înlocuit cu un amestec de grăsimi solide, de exemplu ulei de cacao, se obțin pomezi. Ele sunt numai de uz extern și se folosesc de obicei ca cicatrizante, emoliente și antiseptice.

Tincturile se obțin prin macerare pe o durată de timp, între 8-10 zile, cu alcool etilic de diverse concentrații, variind între 45-70%. Raportul între masa produsului vegetal și cea a solventului este de 1/10. Extracția în mediul hidroalcoolic este completă iar prezența alcoolului conferă produsului o stabilitate mai îndelungată. Calitatea tincturilor se controlează prin conținutul în principii active, în fier și metale grele (cel mult 0,001%), alcool, reziduu prin evaporare.
Extractele sunt preparate farmaceutice fluide, moi sau uscate, obținute prin extracția produselor vegetale cu diferiți solvenți, urmată de evaporarea parțială sau totală a solventului și aducerea reziduului la concentrația sau consistența prevăzută. Solvenții folosiți la extracție sunt: apa acidulată, apa alcalinizată, alcoolul diluat, alcoolul diluat acidulat, acetona, eterul și alți solvenți selectivi. Extractele pot să fie moi – cel mult 20% conținut de substanțe volatile (solvenți) sau uscate care conțin cel mult 5% substanțe volatile.
Cataplasmele se obțin prin strivirea produselor proaspete sau uscate umectate cu apă călduță. Se aplică pentru obținerea vasodilatațiilor și au efecte antialgice sau sudorifice.
Sucurile se obțin prin presarea la rece a fructelor si legumelor proaspete, conțin diverse principii active, în special vitamine și enzime .
Hidrodistilatele se obțin prin distilarea cu vapori de apă. Se aplică produselor vegetale care conțin compuși volatili (uleiuri volatile, cumarine, heterozide cianogene, etc) (Farmacopeea Română, Editura Medicală, București, 1993)

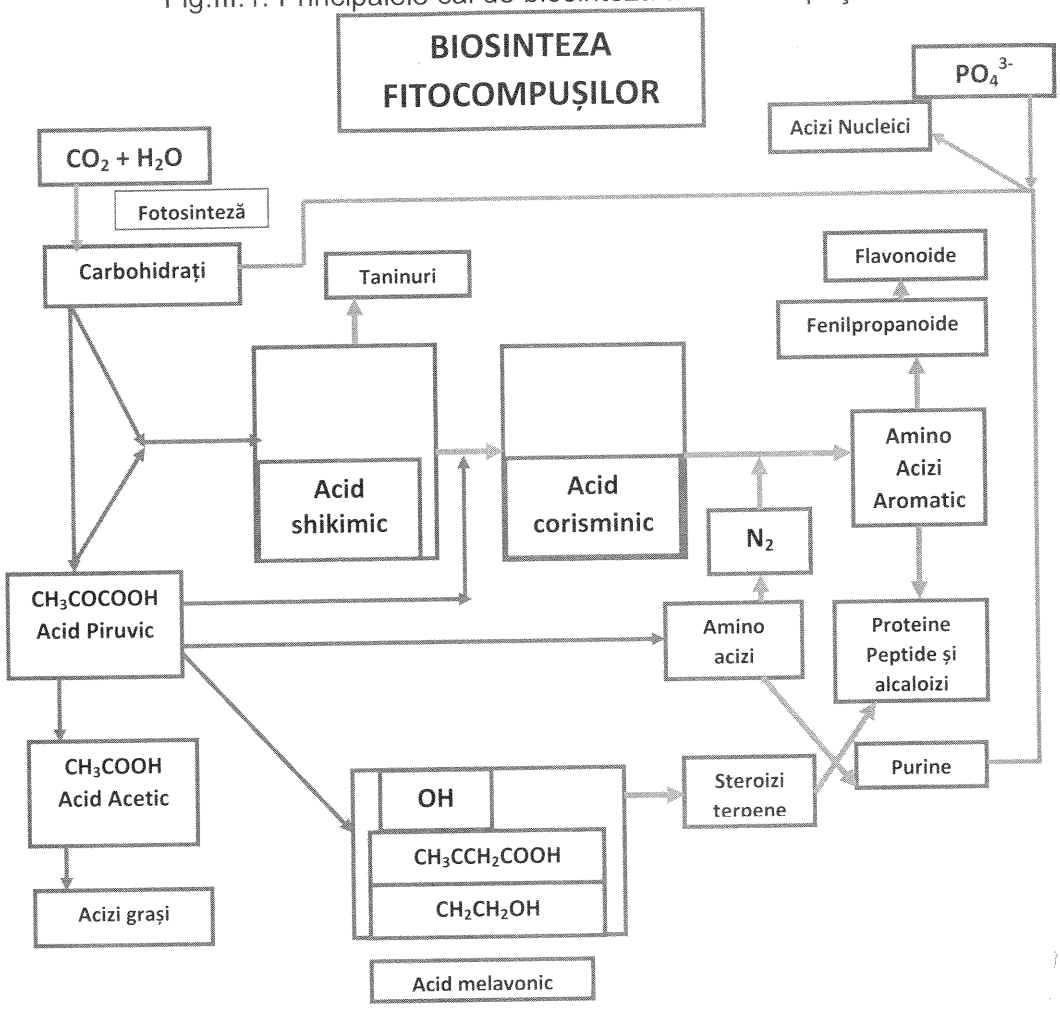
III.3. Analiza calitativă şi cantitativă a fitocompuşilor

Determinarea constituenților în materialele biologice reprezintă o mare provocare pentru analiști. Standardele de referință pentru compușii de interes sunt de cele mai multe ori dificil de obținut sau chiar nu există. O etapă extrem de importantă a analizei o reprezintă extracția compușilor din matrixul biologic. Ca metode de extracție, se folosesc extracția Soxhlet, sonicarea, refluxarea, digestia. Parametrii critici ai acestor metode sunt solventul folosit, temperatura, presiunea, timpul de extracție, pH-ul.
Metodele de analiză ulterioare extracției includ cromatografia de lichide, gaz cromatografia, electroforeza capilară, eventual urmate de spectrometria de masă. Echipamentele de analiză sunt de regulă extrem de costisitoare si necesită personal înalt calificat. Din această cauză și datorită faptului că metodele trebuie certificate prin comparare între laboratoare, progresul în domeniu este destul de lent.

III.4. Clasificarea fitocompuşilor în funcţie de calea de biosinteză

Fitocompușii pot să fie clasificați tinând cont de calea de biosinteză în 3 grupe majore: terpenoide, alcaloizi și fenilpropanoide - compuși fenolici.
Căile principale de biosinteză ale fitocompușilor sunt reprezentate în figura III.1

Fig.III.1. Principalele căi de biosinteză ale fitocompuşilor



Toate terpenoidele, incluzând atât metaboliți primari, cât și metaboliți secundari, sunt derivate din acidul mevalonic. Cei mai mult de 12.000 de alcaloizi care conțin unul sau mai mulți atomi de azot se sintetizează în principal din aminoacizi. Compușii fenolici (mai mult de 8.000) se sintetizează din acidul shikimic sau pe calea acidului acetic. Terpenoidele sunt probabil clasa de compuși biologici cu structura cea mai variată. [4]

III.4.1.Terpenoide

Terpenoidele sunt produse naturale derivate din acid mevalonic, deci compuse din unități de izopren –C5. Conțin oxigen într-o varietate mare de grupări funcționale alcool, cetone, aldehide, esteri, eteri, acizi carboxilici.
Sunt clasificate în funcție de numărul de unități izoprenice în mono, di, tri, tetra, etc.

Tabel III.1. Principalele clase de terpenoide

Clasificarea terpenoidelor		
Nr.	**Clasa**	**Exemple**
1.	Hemiterpenoide/Izopren • O unitate izoprenică	Derivați care conțin oxigen – prenol, acid isovaleric
2.	Monoterpenoide • 2 unități izoprenice • C10H16	Mentol, Geraniol, Limonen, Terpineol
3.	Sesquiterpenoide • 3 unități izoprenice • C15H24	Farnezen, Farnezol
4.	Diterpene • 4 unități izoprenice • C20H32	Derivate din geranil difosfat • Au activități antimicrobiene si antiinflamatorii
5.	Sesterterpene • 5 unități izoprenice • C25H40	Geranil-farnezol, acid abscisic
6.	Triterpene • 6 unități izoprenice • C30H48	Squalen, Sitosterol
7.	Tetraterpene • 8 unități izoprenice • C40H64	Caroten, Licopen
8.	Politerpene • Lanțuri lungi de unități izoprenice	Cauciuc natural

Monoterpenoidele sunt substanțe comune majorității uleiurilor volatile. Pot avea structuri aciclice, monociclice, biciclice sau aromatizate.
Reprezentanți: Mentol, Geraniol, Limonen, Terpineol, Citral, Camfor, Pinen.
Au acțiune stimulantă asupra sistemului nervos central, antiseptică, antiinflamatorie (similară cortizolului), imunomodulatoare, α si β-pinen stimulează

glandele exocrine (mucice gastrice intestinale), stimulează funcția corticosuprarenală, de regulă se adresează proceselor fiziopatologice implicate în sindromul bronșic, având efecte mai îndelungate, profunde și certe.
Limonenul este monoterpena monociclică cea mai abundentă, are acțiuni citostatice. Limonenul este în faza I de testare clinică ca și agent chemoterapeutic. [5]

Alcooli, fenoli si esteri terpenoidici
Sunt compuși cu structură monoterpenică, caracterizați prin prezența uneia sau mai multor grupări hidroxilice. Reprezentanți: alcooli monoterpenici: geraniol, citronelol, mentol, piperitol, α-terpineol; fenoli: carvacrol, timoli; esteri: sunt reprezentați de esterii alcoolilor și fenolilor cu acid acetic, acid benzoic, acid butiric, acid izobutiric și acid formic. Se găsesc în principal în componența uleiurilor volatile.
Alcoolii monoterpenici au acțiune tonică asupra sistemului nervos central, bactericidă, bacteriostatică, fungicidă, imunostimulatoare, hipertermizantă.
Esterii manifestă proprietăți sedative, antispastice, antiinflamatoare, imunomodulatoare, hormonale.

Aldehide și cetone monoterpenice
Sunt compuși monoterpenici caracterizați prin prezența unei funcții carbonilice. Reprezentanți: neral, geranial, citronelal, cuminal. Sunt compuși nesaturați mult mai volatili decât alcoolii din care provin, au acțiune calmantă a sistemului nervos, vasodilatatoare, antihipertensivă, antiinflamatorie, slab antibacteriană.
Cetonele monoterpenice: artemisia cetona, izoartemisia cetona, carvona, criptona, izomentona, piperitona, camfora, ionona, irona. Au proprietăți ambivalente asupra sistemului nervos (stimulente sau sedative), antiinflamatoare, mucolitice, antivirale, antibacteriene, antifungice, imunomodulatoare, colagokinetică (mentona). Carvona are efect protector împotriva cancerului de plămân. [6], [7]
Monoterpene neregulate – piretrine – sunt constituenți ai uleiurilor volatile, sunt esteri ai acizilor crizantem-monocarboxilic (acid piretric) și crizantem-dicarboxilic cu cetoalcooli ciclici nesaturați. Sunt toxice pentru insecte, pești, batracieni, helminți. Piretrinele sunt insecticide de contact. La om și animalele domestice, toxicitatea este neglijabilă. Se întrebuințează ca insecticide și insectifuge, mai rar ca antihelmintice.
Sesquiterpenele sunt compuși alcătuiți din 15 atomi de carbon, se găsesc alături de monoterpene în majoritatea uleiurilor volatile. Reprezentanți: Farnezen, Farnezol. Au acțiuni antiinflamatorii, antialergice și emenagoge. Lactonele sesquiterpenelor au fost în principal studiate pentru activitatea lor biologică.

Artemisinina este o sesquiterpen lactonă care conține o punte endoperoxidică esențială pentru activitatea antimalarică. [8] Camazulena, α-bisabololul și oxidul bisabiolului (A și B) sunt folosite pentru inflamația pielii și ca agenți antibacterieni și antifungici. Acțiunea antiinflamatorie a camazulenei se datorează inhibării biosintezei leucotrienelor. [9] Mai mult de 50 de sesquiterpen lactone izolate din plante au activitate tuberculostatică. [10]

Diterpenele conțin 4 unități izoprenice, derivă din geranilgeranil pirofosfat. În această clasă intră fitolul (lanț hidrofobic al clorofilei), hormonii giberelinici, acizii rezinici din conifere și legume, retinolul, retinalul, taxolul (agent citostatic) și forscolina, un compus folosit în tratamentul glaucomului. Paclitaxel (Taxol) este folosit în mod curent pentru tratamentul cancerului ovarian, de plămân, mamar și al melanomului. Paclitaxelul a fost aprobat de FDA pentru tratamentul cancerului ovarian avansat în 1992 și pentru tratamentul cancerului de sân în 1994. Acționează prin inhibarea depolimerizării microtubulilor și blochează celulele în faza G2/M. [11]

Triterpenele au 6 unități izoprenice: lanosterolul, squalen, întâlniți în germenii de grâu și măsline. Triterpenele includ de asemenea acidul ursolic, oleanolic, betulinic și moronic. Acidul ursolic are efecte antiinflamatorii prin inhibarea activării NF-kB. Induce apoptoza celulelor tumorale și determină creșterea masei musculare. [12], [13], [14] Acidul betulinic are activități anti-retrovirale, antimalarice și antiinflamatorii. Posedă de asemenea potențial antiviral (antiHIV) ca și acidul moronic. [15]

Tetraterpenoidele conțin 8 unități izoprenice, pot să fie aciclice (licopenul), monociclice (γ caroten) sau biciclice (α- și βcaroten).

Politerpenele conțin mai mult de 8 unități izoprenice, ca de exemplu ubiqinona, poliprenoli implicați în transferul unităților zaharidice, ca dolicolul sau polimeri foarte lungi - cauciucul din latex.

Meroterpenele sunt compuși naturali care rezultă pe căi biosintetice mixte și care parțial derivă din terpenoide, ca de exemplu citokininele și numeroși compuși fenilpropanoici, care conțin unități izoprenoidice în catene laterale. Anumiți alcaloizi care includ vincristina și vinblastina, cunoscute ca agenți citostatici, conțin fragmente terpenoidice în structura lor.

III.4.2. Saponine

Saponinele sunt compuși naturali care conțin o structură izoprenoidă numită aglicon (sapogenină), care este legată covalent de una sau mai multe unități zaharidice. Au structură amfipatică datorită prezenței sapogeninei hidrofobe și a unităților zaharidice hidrofile. Nomenclatura folosită comun pentru saponine face distincție între saponinele triterpenoidice și saponine steroidice. Saponinele se pot clasifica și după numărul de zaharide pe care le conțin. În plante fac parte din sistemul de protecție împotriva agenților patogeni. Saponinele triterpenice sunt

folosite în prevenirea și tratamentul sindromului metabolic și a bolilor cardiovasculare. [16] Saponinele pot avea activitate citostatică[17] , antidiabetică [18], antitrombotică, antiinflamatorie, antiurolitiazică, antiulcerogenică, antivirală. [19]

III.4.3. Alcaloizi

Termenul alcaloid este utilizat pentru a desemna un compus heterociclic care conține azot și care este fiziologic activ. Denumirea a derivat datorită faptului că soluțiile lor sunt alcaline. Nu toți alcaloizii sunt totuși baze, unii alcaloizi nu conțin azot într-un inel heterociclic. Alcaloizii tipici sunt derivați din aminoacizi și au azotul într-un inel heterociclic (atropina). Protoalcaloizii sunt derivați din aminoacizi dar nu au azot într-un inel heterociclic (efedrina). Pseudoalcaloizii nu sunt derivați din aminoacizi dar au azot într-un inel heterociclic (cafeina). În plante, alcaloizii pot acționa ca protecție împotriva insectelor si ierbivorelor datorită gustului amar și a toxicității lor. Pot fi utilizate ca sursă de azot în caz de deficit de azot sau ca sursă de energie în cazul unei deficiențe în asimilarea dioxidului de carbon. În anumite cazuri sunt produse de detoxifiere.

Unul dintre cei mai cunoscuți alcaloizi folosiți în uz curent este *codeina* - antitusiv și analgezic. Alcaloizii au activități farmacologice foarte diverse, în prezent, fiind izolați mai mult de 12.000 de alcaloizi (după descoperirea morfinei).

Chinina este un alt alcaloid monoterpenic care este utilizat de secole pentru tratamentul malariei.

Berberina izolată din *Rhizoma coptidis* are acțiuni antiinflamatorii, antibacteriene, de inhibare a agregării plachetare, efecte sedative, hepatoprotective si neuroprotective. Este considerată de asemenea un agent antitumoral și are efecte protectoare în boala Alzheimer [20], [21], [22].

Piperina - alcaloid în piperul negru inhibă CYP3A4 si P-glicoproteina, enzime implicate în metabolismul xenobioticelor. Piperina crește biodisponibilitatea curcuminei și a resveratrolului și de asemenea poate crește biodisponibilitatea medicamentelor coadministrate [23], [24].

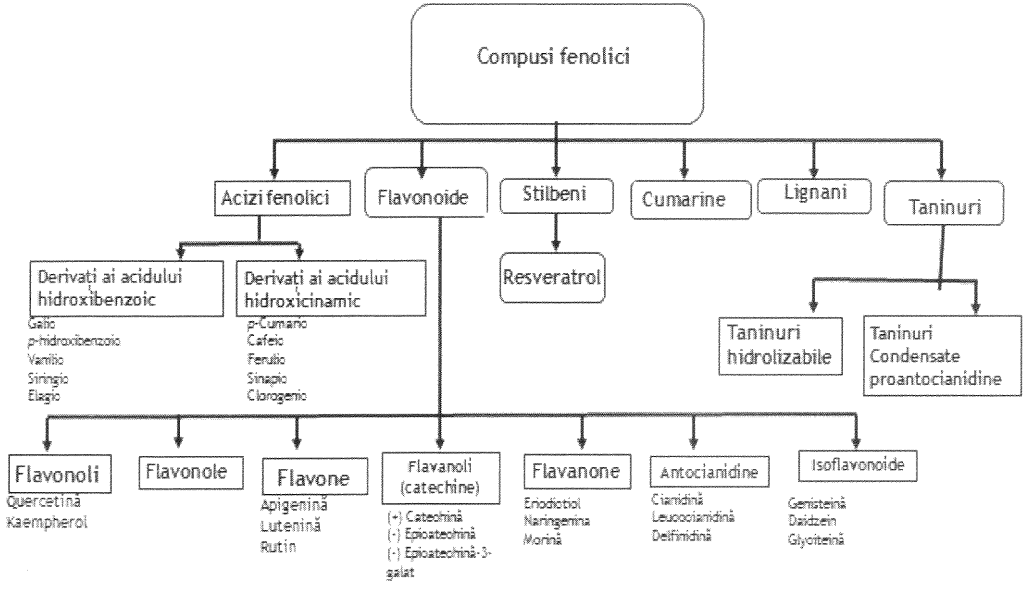
Alcaloizii au un spectru foarte larg de activități farmacologice [25]:

1. Anagezice și narcotice: morfina și codeina
2. Stimularea sistemului nervos central : cafeina și stricnina
3. Efecte midriatice: atropina
4. Efecte antiasmatice: efedrina
5. Antitusive: codeina
6. Expectoranți: lobelina
7. Antihipertensivi: rezerpina
8. Relaxarea musculaturii netede: atropina si papaverina
9. Citostatice: vincristina, vinblastina, taxol

III.4.4. Compuși fenolici

Fenolii sunt categoria cea mai larg distribuită de fitocompuși (45% din fitocompuși). Derivații acidului benzoic, cinamic și flavonoidele sunt clasele cu cea mai mare distribuție în plante. Polifenolii se sintetizează pe calea acidului shikimic, care conduce la acizi cinamici C6-C3 fenilpropanoide, din care se obțin flavonoidele C6-C3-C6, antocianidinele C6-C3-C6 și cumarinele C6-C3. Stilbenii C6-C2-C6 și derivații acidului benzoic C6-C1, ca acizii galic si elagic, sunt de asemenea, sintetizați tot pe calea acidului shikimic (Fig. III.2).

Fig. III.2. Principalele clase de compuşi fenolici prezenţi în plantele medicinale



Structura polifenolilor, conţinând grupări -OH, le conferă acestora activități antioxidante. Polifenolii au proprietăți antioxidante pentru că:

1. Pot acționa ca scavengeri pentru radicalii OH^{*}, superoxid $O2^{-*}$ peroxinitrit
2. Pot chela metalele tranziționale (cupru și fier)
3. Au capacitatea de a delocaliza electroni care îi transformă în radicali stabili, fapt care explică acțiunea lor ca agenți reducători

Este important de remarcat că structura polifenolică le conferă în fapt capacități duale de antioxidant-prooxidant. Calitatea de prooxidant derivă din abilitatea acestora de a complexa metale tranziționale crescând potențialul de a genera radicali liberi prin instaurarea unui ciclu redox. În anumite condiții, polifenolii pot de fapt exacerba stresul oxidativ, lucru care se găsește la baza acțiunii lor citotoxice. [26], [27] În doze adecvate pot menține sau restabili homeostazia redox.

Tabel III.2. Clasele de compuşi fenolici în funcţie de caracteristici structurale

Nr.	Nr. atomi de C	Schelet de bază	Clasa
1.	6	C6	Fenoli simpli Benzochinone
2.	7	C6-C1	Acizi fenolici
3.	8	C6-C2	Acetofenone Derivați ai tirozinei
4.	9	C6-C3	Acid hidroxicinamic Cumarine
5.	10	C6-C4	Naftochinone
6.	13	C6-C1-C6	Xantone
7.	14	C6-C2-C6	Stilbeni
8.	15	C6-C3-C6	Flavonoide
9.	18	(C6-C3)2	Lignani
10.	30	(C6-C3-C6)2	Bioflavonoide
11.	N	(C6-C3-C6)n	Taninuri condensate

Acizi fenolici

Acizii fenolici au un spectru foarte larg de activități farmacologice. Printre acestea se numără stimularea secreției biliare, scăderea nivelului sanguin al colesterolului și lipidelor în general, activitate antibacteriană. Acidul cinamic (trans) este antioxidant, antiinflamator, citostatic, are efecte antimalarice, potențează efectul antibioticelor împotriva *Micobacterium avium* și are efecte sinergice cu medicamentele împotriva *M. tuberculosis*. [28] Acidul galic și acidul cafeic au acțiuni citotoxice datorită prezenței grupărilor fenolice și a grupării carboxil din catena laterală. [29]

Cumarinele sunt cunoscute mai ales datorită proprietăților lor anticoagulante, care au stat la baza dezvoltării raticidului Warfarina. Scoparona izolată din Artemisia scoparia este scavenger pentru radicali liberi ai oxigenului, inhibă tirozin kinazele și stimulează prostaglandin sintazele, având de asemenea și efecte hipolipemiante. [30]

Stilbenii au activități slabe antibacteriene dar sunt agenți antifungici eficienți. Combrestatinul și resveratrolul au activități antibacteriene. Transresveratrolul are activități antioxidante și antiinflamatorii. Acțiunea lui cardioprotectivă este considerată a fi efectul inhibării agregării plachetare prin inhibarea ciclooxigenazei2 si a NF-kβ. [31], [32]

Flavonoidele pot fi clasificate ca flavone, izoflavone, flavonoli, flavanone, flavanoli (catechine) și antocianidine. Activitatea antioxidantă a quercetinei kaempferolului, morinei și rutinei a fost confirmată prin inducerea creșterii nivelului intracelular al glutationului, astfel explicându-se acțiunea lor antiinflamatorie, antialergică, antivirală și citostatică. [33] Flavonolii inhibă tirozinkinazele și activitatea protein kinazei C. Luteolina inhibă angiogeneza [34], [35]

Izoflavonele genisteina și daizeina se pot lega la estrogeni având efecte estrogen-like slabe. [36]

Antocianidinele constituie grupul cel mai larg de pigmenți colorați în natură. Sunt scavengeri pentru radicalul superoxid și peroxil. Alături de catechine, antocianidinele sunt cei mai potenți inhibitori pentru supraexprimarea P-glicoproteinei. Supraexprimarea P-glicoproteinei este asociată cu rezistența la tratamentul medicamentos, lucru care prezintă o problemă extrem de serioasă în tratamentul anticancer. [37] Antocianidinele au efecte anti-îmbătrânire, reduc riscul pentru maladia Alzheimer și au efecte antivirale (antiHIV). [38]

Taninurile se găsesc în fructe, struguri, afine, ceai, ciocolată. Câteva studii epidemiologice au asociat frecvența scăzută a bolilor cronice cu consumul ridicat de taninuri. [39] Extractele de plante conținând taninuri sunt utilizate ca astringente, diuretice, antidiareice, antitumorale (stomac și duoden), antiinflamatorii, antiseptice și hemostatice. [40]

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL III

[1] D. Singh, J. Saxena, M. Saxena, R. Nema, J. Pharmacogn. Phytochem. 1 (2013) 168–182.
[2] I.A. Khan, Life Sci. 78 (2006) 2033–8.
[3] T.A. van Beek, G.P. Lelyveld, Planta Med. 58 (1992) 413–6.
[4] D. McCaskill, R. Croteau, Trends Biotechnol. 16 (1998) 349–355.
[5] D. McNamee, Lancet 342 (1993) 801.
[6] C.J. Fabian, Breast Cancer Res. 3 (2001) 99–103.
[7] L.W. Wattenberg, V.L. Sparnins, G. Barany, Cancer Res. 49 (1989) 2689–92.
[8] A. Robert, O. Dechy-Cabaret, J. Cazelles, B. Meunier, Acc. Chem. Res. 35 (2002) 167–74.
[9] H. Safayhi, J. Sabieraj, E.R. Sailer, H.P. Ammon, Planta Med. 60 (1994) 410–3.
[10] C.L. Cantrell, S.G. Franzblau, N.H. Fischer, Planta Med. 67 (2001) 685–94.
[11] T.H. Wang, D.M. Popp, H.S. Wang, M. Saitoh, J.G. Mural, D.C. Henley, H. Ichijo, J. Wimalasena, J. Biol. Chem. 274 (1999) 8208–16.
[12] A.T. Dinkova-Kostova, K.T. Liby, K.K. Stephenson, W.D. Holtzclaw, X. Gao, N. Suh, C. Williams, R. Risingsong, T. Honda, G.W. Gribble, M.B. Sporn, P. Talalay, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 102 (2005) 4584–9.
[13] X. Wang, F. Zhang, L. Yang, Y. Mei, H. Long, X. Zhang, J. Zhang, Qimuge-Suyila, X. Su, J.

Biomed. Biotechnol. 2011 (2011) 419343.
[14] S.D. Kunkel, C.J. Elmore, K.S. Bongers, S.M. Ebert, D.K. Fox, M.C. Dyle, S.A. Bullard, C.M. Adams, PLoS One 7 (2012) e39332.
[15] D. Yu, Y. Sakurai, C.-H. Chen, F.-R. Chang, L. Huang, Y. Kashiwada, K.-H. Lee, J. Med. Chem. 49 (2006) 5462–9.
[16] H. Sheng, H. Sun, Nat. Prod. Rep. 28 (2011) 543–93.
[17] S. Man, W. Gao, Y. Zhang, L. Huang, C. Liu, Fitoterapia 81 (2010) 703–14.
[18] O.O. Elekofehinti, Pathophysiology 22 (2015) 95–103.
[19] C.Y. Cheok, H.A.K. Salman, R. Sulaiman, Food Res. Int. 59 (2014) 16–40.
[20] J.-J. Lu, J.-L. Bao, X.-P. Chen, M. Huang, Y.-T. Wang, Evid. Based. Complement. Alternat. Med. 2012 (2012) 485042.
[21] H.-F. Ji, L. Shen, Molecules 16 (2011) 6732–40.
[22] H.-F. Ji, L. Shen, ScientificWorldJournal. 2012 (2012) 823201.
[23] R.K. Bhardwaj, H. Glaeser, L. Becquemont, U. Klotz, S.K. Gupta, M.F. Fromm, J. Pharmacol. Exp. Ther. 302 (2002) 645–50.
[24] J.J. Johnson, M. Nihal, I.A. Siddiqui, C.O. Scarlett, H.H. Bailey, H. Mukhtar, N. Ahmad, Mol. Nutr. Food Res. 55 (2011) 1169–76.
[25] F.E. Koehn, G.T. Carter, Nat. Rev. Drug Discov. 4 (2005) 206–20.
[26] D.M. Pereira, J. Faria, L. Gaspar, P. Valentão, P.G. de Pinho, P.B. Andrade, Food Chem. Toxicol. 47 (2009) 2142–9.
[27] Y. Nakamura, K. Torikai, Y. Ohto, A. Murakami, T. Tanaka, H. Ohigashi, Carcinogenesis 21 (2000) 1899–907.
[28] Y.-L. Chen, S.-T. Huang, F.-M. Sun, Y.-L. Chiang, C.-J. Chiang, C.-M. Tsai, C.-J. Weng, Eur. J. Pharm. Sci. 43 (2011) 188–94.
[29] C.A. Gomes, T.G. da Cruz, J.L. Andrade, N. Milhazes, F. Borges, M.P.M. Marques, J. Med. Chem. 46 (2003) 5395–401.
[30] F. Borges, F. Roleira, N. Milhazes, L. Santana, E. Uriarte, Curr. Med. Chem. 12 (2005) 887–916.
[31] F. Scarlatti, G. Sala, C. Ricci, C. Maioli, F. Milani, M. Minella, M. Botturi, R. Ghidoni, Cancer Lett. 253 (2007) 124–30.
[32] R.E. King, K.D. Kent, J.A. Bomser, Chem. Biol. Interact. 151 (2005) 143–9.
[33] M.C.W. Myhrstad, H. Carlsen, O. Nordström, R. Blomhoff, J.Ø. Moskaug, Free Radic. Biol. Med. 32 (2002) 386–93.
[34] Y.T. Huang, M.L. Kuo, J.Y. Liu, S.Y. Huang, J.K. Lin, Eur. J. Cancer 32A (1996) 146–51.
[35] E. Bagli, M. Stefaniotou, L. Morbidelli, M. Ziche, K. Psillas, C. Murphy, T. Fotsis, Cancer Res. 64 (2004) 7936–46.
[36] M.J. Messina, C.E. Wood, Nutr. J. 7 (2008) 17.
[37] S. Kitagawa, Biol. Pharm. Bull. 29 (2006) 1–6.
[38] T. De Bruyne, L. Pieters, M. Witvrouw, E. De Clercq, D. Vanden Berghe, A.J. Vlietinck, J. Nat. Prod. 62 (1999) 954–8.
[39] J. Serrano, R. Puupponen-Pimiä, A. Dauer, A.-M. Aura, F. Saura-Calixto, Mol. Nutr. Food Res. 53 Suppl 2 (2009) S310–29.
[40] P. Dolara, C. Luceri, C. De Filippo, A. Pietro Femia, L. Giovannelli, G. Caderni, C. Cecchini, S. Silvi, C. Orpianesi, A. Cresci, Mutat. Res. 591 (2005) 237–46.

CAPITOLUL IV
BAZELE MOLECULARE ALE DETOXIFIERII ŞI PLANTELE MEDICINALE

NOŢIUNI CHEIE

Clasificarea enzimelor de detoxifiere. Enzimele de fază I şi fază II şi rolul lor în procesele de detoxifiere. Inductorii/supresorii enzimelor de detoxifiere şi carcinogeneza. Plante şi compuşi vegetali inhibitori şi activatori ai enzimelor de fază I şi fază II. Interacţiuni fitocompuşi- medicamente de sinteză. Exemple de interacţiuni farmacocinetice plante medicinale-medicamente de sinteză (grape fruit, echinacea, ginkgo biloba, sunătoare, usturoi)

IV.1. Clasificarea enzimelor de detoxifiere

Reacţiile catalizate de enzimele de fază I sunt în principal procese de oxido-reducere şi hidroliză (mai rar ciclizare, deciclizare), în timp ce cele catalizate de enzimele de fază II sunt de conjugare. Aceste reacţii reprezintă etape importante în procesul de detoxifiere, contribuind la biotransformarea atât a xenobioticelor (pesticide, carcinogeni, medicamente, etc), cât şi a compuşilor endogeni.

Tabel IV.1. Clasificarea enzimelor de detoxifiere

ENZIME FAZA I -ACTIVARE		ENZIME FAZA II- CONJUGARE	
ENZIMA	**LOCALIZARE PRINCIPALĂ**	**ENZIMA**	**LOCALIZARE PRINCIPALĂ**
Citocrom P450	ficat, rinichi (cortex renal), BHE, stomac, intestine	Metiltransferaze (ex. tiol S-metiltransferaza)	ficat, rinichi, plămâni, sistem nervos central
Monooxigenază FAD dependentă microzomală	ficat, rinichi, plămâni	N-aciltransferaze (ex. N-Acetiltransferaza)	ficat, splină, plămâni, hematii, stomac, limfocite
Alcool- şi aldehid-dehidrogenaze	ficat, mucoasa gastrică	GSH S-transferaza	ficat, rinichi
Epoxid hidrolaza	ficat, leucocite, hematii, fibre musculare netede, adipocite, rinichi	UDP-glucuroniltransferaza	ficat, rinichi, intestine, piele, prostată, creier, plămâni
Prostaglandin sintetaza	ficat, rinichi (medulara renală)	Sulfotransferaza	ficat, rinichi, intestine
Monoamin oxidaza	creier, ficat, rinichi, splină, plămâni, inimă	NADPH quinon reductaza	ficat, intestine, stomac, plămâni

Legenda. BHE-bariera hematoencefalică

IV.1.1. Enzimele de detoxifiere de fază I

În faza I, o largă varietate de enzime introduc grupări polare în substratul lor. Metabolitul rezultat, dacă este suficient de polar, este excretat prin urină sau bilă. Cu toate acestea, mulţi dintre produşii fazei I nu sunt suficienţi de polari şi nu sunt eliminaţi rapid, fiind necesar să fie supuşi unor modificări biochimice ulterioare de către enzimele de fază II.

Una dintre cele mai frecvente modificări este reprezentată de hidroxilare sau introducerea unei grupări hidroxil în molecula substratului (RH), catalizată de o oxidază aparţinând sistemului citocromului P-450 (prescurtat CYP), conform următoarei scheme:

$$O_2 + NADPH + H^+ + RH \rightarrow NADP^+ + H_2O + ROH$$

Reacțiile faza I au loc adesea în ficat. Clasele de medicamente farmaceutice care utilizează această metodă pentru metabolismul lor includ fenotiazine, paracetamol, și steroizi.

Prin reacţiile care au loc în faza I pot avea loc următoarele procese:

- convertirea unui compus inactiv farmacologic (un promedicament) la un compus farmacologic activ-frecvent
- degradarea unui produs farmacologic activ la un metabolit farmacologic inactiv
- convertirea unui compus activ având o anumită activitate farmacologică într-un compus activ cu o activitate farmacologică complet diferită (ex. iproniazida- antidepresiv în izoniazidă-antituberculos)
- transformarea unei molecule toxice într-una netoxică- frecvent
- transformarea unei molecule netoxice într-o toxică (ex. acetonitril este convertit la hirdoxiacetonitril $HO\text{-}CH_2\text{-}CN$, care disociază rapid în formaldehidă și acid cianhidric, ambele fiind toxice)- rar.

IV.1.2. Enzimele de detoxifiere de fază II

Majoritatea enzimelor de fază II aparţin clasei transferazelor şi au o specificatate largă. În faza II a procesului de detoxifiere au loc procese de conjugare cu glutation (GSH), sulfat, glicină, sau acid glucuronic, la nivelul grupelor funcţionale hidroxil (-OH), amino (NH_2), sulfhidril (SH) sau carboxil (-COOH) din structura substratelor. Produşii acestor reacţii de conjugare au în general greutate moleculară mai mare, sunt mai puțin activi decât substraturile lor (spre deosebire de produşii reacţiilor de faza I care frecvet sunt metaboliți activi), au structură anionică (ex. sulfaţi, conjugaţii cu glutation) polară.

Exemple de enzime ale fazei II de detoxifiere sunt: UDP-glucuroniltransferaze, sulfotransferaze, N-acetiltransferaze, glutation S-transferaza şi metiltransferaze (în specila tiopurină S-metil transferaza şi catecol O-metil transferaza).

Una dintre cele mai importante clase din acest grup este cea a glutation S-transferazelor (GST).

Glutation S-transferazele (GST) reprezintă o familie de enzime metabolice de fază II implicate în detoxifierea carcinogenilor, xenobioticelor şi compuşilor endogeni, prin conjugarea acestora cu glutationul pentru a le facilita eliminarea din organism. Polimorfismul genelor care condifică aceste enzime (GSTM1, GSTT1, GSTP1, şi GSTM3) depinde de etnicitate şi latitudine. De exmplu, există o corelaţie pozitivă semnificativă statistic între frecvenţa genotipului nul şi latitudinea absolută în cazul GSTM1, în timp ce GSTT1 a dovedit o corelaţie semnificativă negativă. Cu toate acestea, nu a fost detectată nici o compensare funcţională între GSTM1 şi GSTT1 [1].

Tabel IV.1 Genotipurile şi variantele de gene asociate cu un risc crescut de cancer sau cu o frecvenţă crescută de aberaţii genetice

Gena	Genotip sau genă	Cancer sau aberaţii genetice
EPXH	EPXH 1	Aberaţii cromozomiale nonspecifice la indivizii sănătoşi [2] (Normal, ele există în aproximativ 1% din limfocitele obţinute de indivizi sănătoşi.)
GST	GSTM1 genotip nul	Cancer de sân[3], leucemie acută limfoblastică[4], cancer de prostată[5], cancer colorectal cancer la populaţii Caucaziene[6], leziuni cervicale uterine [7], cancer pulmonar la bărbaţi [8]
GST	GSTT1 genotip nul	Cancer de piele [9], tumori cerebrale [10], leucemie acută limfoblastică[4], cancer prostatic [5], cancer colorectal la populaţii Caucaziene[6], cancer pulmonar la bărbaţi[8]
GST	GSTP1 genotip Val/Val	Cancer de vezică urinară [11], cancer de prostată[5]

Legendă. GST- glutation S-transferaza, EPXH 1- epoxid hidrolaza 1, DTD- DT diaforaza

IV.2. Inductorii/supresorii enzimelor de detoxifiere şi carcinogeneza

Carcinogeneza este un proces complex și de lungă durată, dar poate fi inițiat de depăşirea unui prag critic de leziuni oxidative. Una dintre strategiile integrative pentru prevenirea acestui eveniment inițiatoar include reducerea enzimelor metabolice responsabile pentru generarea de specii reactive (enzimele de detoxifiere de fază I) în paralel cu creșterea enzimelor de fază II, enzime care pot dezactiva radicalii.

Inductorii enzimatici sunt de două tipuri: monofuncționali si bifuncţionali[12]. Inductori bifuncționali cresc nespecific, atât enzimele de faza II, cât și enzimele de fază I. Inductorii monofuncționali induc enzimele de faza II selectiv şi activează ARE (*antioxidant responsive element*) al genelor enzimelor de fază II prin complexul dintre *actin-bound protein* Keap1 şi factorul de transcripţie Nrf2[13].

Astfel inductorii monofuncționali sunt candidați ideali pentru prevenţia cancerului.

Multe plante medicinale şi fitocompuşi au dovedit acest potenţial inductor monofuncţional selectiv, în plus asociat cu o activitate inhibitorie selectivă a enzimelor de faza I (vezi Tabel IV.2.), ceea ce sugerează posibilul rol al lor în prevenirea cancerului.

Table IV.2 Fitoactivatori sau fitoinhibitori ai enzimelor de detoxifiere

Plantă medicinală	Enzime de fază I	Enzime de fază II
Aloe vera[14]	- (cyt P450)	+ (GST)
Urtica dioica[15]	- (cyt P450)	+ (GST)
Brassica compestris[16], Isotiocianaţi din vegetale crucifere[17]		+ (GST, DTD)
Rodie (GE +A)[18]	- (cyt P450 total, CYP1A2 şi CYP3A)	
Usturoi (sulfură de dialil, dialil sulfoxid, dialil sulfonă)[19]	- (CYP2E1, CYP3A4)	+ (GST, QOR, UDPGT, ST în aproape toate organele testate), inducţie lentă şi slabă - sulfotransferaza în rinichi şi inimă
Vâsc [20]	-(CYP3A4)	
Păpădie (A)[21]	-(CYP1A2, CYP2E)	+ UDPGT, 0 (GST)
Muşeţel (A)[21]	-(CYP1A2)	0 (GST)
Mentă (A)[21]	-(CYP1A2, CYP2E)	0 (GST)
Ceai verde [20]	-(CYP3A4) (one of the most potent inhibitors)	
Noni, suc [20]	-(CYP3A4)	
Oldenlandia diffusa[22]	-(CYP3A4 activity) +(CYP3A4 expression)	
Codonopsis tangshen[22]	-(CYP3A4)	
Rehmannia glutinosa[22]	-(CYP3A4)	
Astragalus propinquus[22]	-(CYP3A4)	
Flavonoide (fisetina, galangina, quercetina, kaempferol,genisteina)[23]	-(CYP)	
Cofeina (A)[21]	+ (CYP1A2)	0 (GST)
Curcumina [24]	- (CYP1A2)	+ enzime de fază II
Citrus triterpenoide[25]		+ (GST, QR)

Legenda. GST- glutation S-transferaza, EPXH 1- epoxid hidrolaza 1, DTD- DT diaforaza, UDPGT- UDP-glucuronil transferaza, ST- sulfotransferaza, QOR- quinon oxidoreductaza

IV.3. Interacțiunea fitocompuși – medicamente de sinteză

Percepția generală a pacienţilor este că compușii naturali sunt siguri și nu generează efecte adverse. Aproximativ 20-30% din pacienții tratați cu medicamente aparținând medicinei alopate folosesc concomitent suplimente aparținând medicinei complementare și alternative. Cel mai frecvent aceste suplimente sunt folosite de către bolnavii cronici (cancer, hepatită, diabet, infecţie HIV). Datorită percepției de siguranță, în general acești pacienți nu informează medicul curant asupra folosirii suplimentelor naturiste. Aceste suplimente pot modula însă metabolismul xenobioticelor și sistemele de transport ale acestora și deci pot influența semnificativ absorbția, efectele și eliminarea medicamentelor de sinteză. Plantele conţin compusi biologic activi şi deci interacțiunea dintre plante și medicamentele de sinteză se poate face la nivel farmacodinamic sau farmacocinetic, ca orice interacţiune între xenobiotice.

IV.3.1.Tipuri de interacţiuni fitocompuşi-medicamente de sinteză

Interacțiunea farmacodinamică este legată de activitatea farmacologică și poate afecta organul, receptorul sau enzimele modulate de medicament. Interacțiunea farmacodinamică poate produce efecte aditive, sinergice sau antagonice, fără a modifica concentrația plasmatică a medicamentului sau a fitocompușilor [26].

Interacțiunea farmacocinetică presupune efecte ale fitocompusului asupra absorbției, distribuției, metabolismului si eliminarea medicamentului, lucru care va modifica nivelul medicamentului sau al metaboliților lui în corp.

Medicamentele administrate oral sunt absorbite la nivelul tractului digestiv si inainte de a intra in circulaţia sistemică pot suferi transformări încadrate in faza I de metabolism sau faza II de metabolism. Concentraţia medicamentului în circulaţia sistemică depinde, deci, de calitatea absorbţiei acestuia şi de gradul lui de metabolizare presistemic. Atât intestinul, cât și ficatul sunt responsabile de metabolismul presistemic al xenobioticelor la oameni.

Absorbția medicamentelor la nivelul tractului gastro-intestinal si la nivel hepatic este dependentă de afinitatea lor pentru transportorii membranari ca și de caracterul lor lipofil [27]. Transportorii hepatici si intestinali sunt proteine membranare care facilitează transportul nutrienților și substratelor endogene spre interiorul celulei sau care protejează celula prin pomparea în exterior a compușilor toxici. Transportorii hepatici și intestinali vor detemina deci distribuția medicamentelor si a fitocompusilor biologic activi prin controlul absorbției și biodisponibilității. Transportorii membranari aparțin familiilor SLC - *superfamily of solute carriers* și SLCO – *superfamily of solute carrier organic anion*. Familia SLC cuprinde transportorii anionici (OAT-organic anion transporter), transportorii cationici (OCT-organic cation transporter) și transportorii electroneutrii (OCTN).

Familia SLCO cuprinde transportorii polipeptidelor (OATP) şi transportorii de eflux exprimați în intestin și ficat care includ P-glicoproteina-Pgp, pompa de export a sărurilor biliare (BSEP), proteina care conferă rezistență la acțiunea medicamentelor (MDRP-*multidrug resistance protein*) și proteina care conferă rezistență la tratamentul cancerului de sân (BCRP- *breast cancer resistance protein*). [28] Studii relativ recente arată că anumiți fitocompuși sunt modulatori sau substraturi pentru proteinele de eflux și pentru transportorii de xenobiotice. [29], [30]

Metabolismul xenobioticelor este în general grupat în 2 faze: faza I presupune reacții ca oxidarea, reducerea și hidroliza și este mediată în primul rând de familia enzimelor citocromului P450 (CYP). Reacțiile de fază II presupun folosirea unui compus endogen ca acidul glucuronic, glutationul sau sulfatul pentru a conjuga xenobioticul sau metabolitul de fază I cu scopul de a produce un compus final mai polar care o sa fie eliminat mai ușor. [31]
Enzimele aparținând citocromului P450 sunt enzimele predominante ale fazei I pentru xenobiotice. La nivelul intestinului CYP3A este familia de enzime cea mai abundent exprimată. Componenții majoritari la adulți sunt CYP3A4 și CYP3A5. CYP3A este responsabil de modificarea oxidativă a mai mult de jumătate din agenții farmaceutici folosiţi în prezent. [32]
Faza II de metabolism cuprinde sulfotransferaze, UDP-glucuronil transferaze, NAD(P)H quinon- sau menadion-oxidoreductaze,epoxid-hidrolaze, glutation- S-transferaze, N- acetil-transferaze. Reacţiile de conjugare din faza II maresc hidrofilicitatea şi favorizează excreţia compusului prin bilă sau urină stimulând deci procesele de detoxifiere [33].
Există autori care includ transportorii de influx celular şi cei de eflux (reglând concentratia intra- şi extracelulară a xenobioticului) în faza III de metabolism.

IV.3.2. Exemple de interacţiuni farmacocinetice fitocompus-medicamente de sinteză

Având in vedere cele prezentate putem distinge următoarele interacţiuni farmacocinetice fitocompus- medicamente de sinteză:

1. Un fitocompus poate să fie *substrat pentru una sau mai multe izoforme ale citocromului P450 sau pentru proteinele de eflux* (P-gp, MDRP sau BCRP). Deci un substrat poate să competiționeze cu un alt substrat pentru metabolizarea de către aceeași enzimă CYP sau același sistem de eflux, rezultând în creșterea concentrației plasmatice a unuia dintre cele două datorită inhibiției competitive
2. Un fitocompus poate să *inducă una sau mai multe izoforme ale citocromului P450 sau ale proteinelor de eflux* ducând la scăderea concentrației plasmatice a xenobioticului datorită metabolizării rapide sau

eliminării rapide. Acest tip de interacțiune poate conduce la scăderea concentrației terapeutice în plasmă a unui medicament

3. Un fitocompus poate să fie *inhibitor pentru CYP450* – asta determinând scăderea activității acestor enzime, rezultatul fiind o crestere a concentratiei xenobioticului in plasma. Dacă compusul este inhibitor al sistemelor de eflux asta va determina scăderea efluxului și creșterea absorbției.

Un exemplu ilustrativ al acţiunii fitocompusilor îl reprezintă **sucul de grapefruit**, poate una din cele mai documentate interacţiuni între compusii biologici activi din plante şi medicamente, observată pentru prima data acum 15 ani [34].

Sucul de grapefruit poate creşte concentraţia sistemică a xenobioticelor prin inhibarea metabolismului de faza I presistemic mediat de CYP3A la nivelul intestinului. Acest lucru poate determina creşterea concentraţiei plasmatice a medicamentului şi eventual apariţia efectelor toxice. Prima observaţie in acest sens a fost facută în legatură cu administrarea felodipinei - un antagonsit al canalelor de calciu. Dupa absorbţie, felodipina este metabolizată în proporţie de 70% la nivelul intestinului de CYP3A2, numai 30% din substanţa activă ajungând la nivelul ficatului, unde mai suferă o metabolizare în procent de 50%. În final, deci, numai 15% din doza iniţială ajunge în circulaţia sistemică, administrarea medicamentului făcându-se luînd in considerare aceste procese metabolice în calcularea dozei. Sucul de grapefruit introdus iniţial în compoziţia medicamentului pentru a masca mirosul şi gustul etanolului folosit în preparatul farmaceutic a crescut biodisponibilitatea substanţei active prin inhibarea CYP3A2 [35][36]. Efectul asupa CYP3A2 este atribuit furanocumarinelor conţinute in suc.

Studiile legate de interacţiunile medicamente- fitocompuşi sunt relativ greu de condus pe scară largă deoarece majoritatea preparatelor din plante vândute ca suplimente nutritive nu sunt standardizate, concentraţia compuşilor biologic activi poate să varieze in funcţie de metodele de cultivare, recoltare şi condiţionare, metodele de analiza sunt laborioase si neuniformizate între laboratoare, produsele comercializate pot conţine contaminanţi. În plus efectul preparatelor din plante se datorează prezenţei unui mare număr de compuşi biologic activi, nu întotdeauna identificaţi, si care pot acţiona sinergic.

Printre cele mai consumate suplimente nutritive care conţin compuşi biologic activi care interferă cu metabolismul medicmentelor de sinteză se regasesc

1. echinaceea
2. ginseng
3. ginkgo biloba
4. sunatoarea(St Jon Wort)
5. usturoiul

1. **Echinaceea**
   - Nu există interacţiuni documentate între echinacea şi medicamente specifice.
   - Datorită potenţialului imunostimulator unele surse consideră utilizarea sa alături de imunosupresoare ca fiind contraindicată, dar aceasta contraindicaţie este speculativă neexistând date experimentale care să o susţină.
   - Studii efectuate *in vitro* şi *in vivo* sugerează potenţiale interacţiuni ale substratului cu citocrom P450 3A4 (CYP3A) (inducţie) [37] sau CYP1A2 (inhibiţie) [38].
   - Nu există încă studii clinice care să ateste aceste interacţiuni

2. **Ginseng**
   - Varietăţile utilizate includ ginsengul chinezesc (*Panax ginseng*), ginsengul siberian (*Eleutheroccus senticosus*) si cel american (*Panax quinquefolius*) care sunt asemănătoare taxonomic, dar diferă ca şi compoziţie chimică.
   - Este utilizat pentru tratamentul lipsei de rezistenţă fizică, stărilor de oboseală, lipsei de concentrare, impotenţei şi anxietăţii.
   - Ginsegul chinezesc produce efecte adverse în combinaţie cu fenalzina, warfarina şi alcool [39]. Studii clinice preliminare arată o interacţiune cu medicamentele anti-diabetice şi creşterea riscului de hipoglicemie.
   - Exista o interacţiune neevaluată cu diureticele de ansă (furosemid, ciclosporina) ducând la edeme şi hipertensiune.
   - De asemenea există o interacţiune posibilă cu digoxina şi digitoxina

3. **Ginkgo biloba**
   - Ginkgo biloba este utilizat pentru îmbunătăţirea memoriei, ameliorarea simptomatică a disfuncţiilor cerebrale, claudicaţiilor intermitente, vertijului şi tinitusului.
   - Extractul conţine diverse flavonoide (quercetina, isorhamnetina, acid p-cumaric), biflavonoide si proantocianidine.
   - Interacţiuni documentate ştiinţific:
     1. Produce sângerare spontană la pacienţi trataţi cu aspirina, acetaminofen, warfarina si ibuprofen.
     2. Creşterea tensiunii la utilizarea cu diuretice tiazide;
     3. Posibil antagonist al acţiunii GABA în situsurile de legare a benzodiazepinelor.

4. Poate produce convulsii când este administrat alături de valproat.
5. Există date, contradictorii însă, privind interacţiunea cu CYP450, CYP2C19, CYP3A4.
6. Amplificarea activităţii haloperidolului

4.Sunătoarea[40,41]

- Sunătoarea scade concentraţiile plasmatice de indinavir, alterând terapiile anti-HIV probabil prin inducerea expresiei P-gp si CYP3A4.
- Produce o creştere de 4 până la 7 ori a expresiei P-gp în celulele de carcinom intestinal.
- Studii *in vivo* au arătat ca expunerea prelungită (14 zile) duce la o expresie crescută a MDR1 în intestinul de şobolan
- Alt studiu clinic arăta o creştere de 4,2 ori a expresiei P-gp în limfocitele umane periferice după 16 zile de tratament cu SJW.
- Administrarea concomitentă cu eritromicina poate duce la creşterea absorbţiei orale a eritromicinei.
- Medicamente ce interacţionează cu SJW (susţinute studii clinice): tacrolimus (ciclosporina imunosupresoare), indinavir (inhibitor de proteaza HIV), nevirapin (inhibitor de revers-transcriptaza HIV), irinotecan (antineoplazic), imatimib, diverse benzodiazepine (alprazolam, midazolam, quazepam, amitriptilina, digoxina, fenoxfenadin, metadona, sinvastatin, omeprazol, teofilina, verapamil si warfarina).
- Posibilă inhibare a contraceptivelor orale.
- Posibilă interacţiune cu anestezia generală (se recomandă întreruperea tratamentului cu cca 2 săptămâni înaintea operaţiilor).
- Combinarea cu inhibitori de serotonină şi alte antidepresive (buspirone, loperamide, nefazodone, paroxetine, sertraline, venlaxafine) poate creşte riscul de sindrom de serotonină şi a altor reacţii ale sistemului nervos central.
- Cercetările au demonstrat că anumiţi constituenţi, în special hiperforina, sunt liganzi puternici pentru receptori care reglează CYP3A si CYP3A4 şi nu inhibă CYP2D6.

5. Usturoiul

- Usturoiul este în general utilizat ca remediu pentru ateroscleroză, hipertensiune, hipercolesterolemie, afecţiuni respiratorii, bronşită şi dureri ale articulaţiilor.
- Compuşii activi includ: sulf organic, alicina, fructozani şi saponină.

- Dintre interacţiunile documentate ştiinţific putem enumera:
    - Reducerea nivelurilor plasmatice de saquinavir si ritonavir;
    - Modificarea parametrilor farmacocinetici ai acetaminofenului;
    - Hipoglicemie la administrarea cu clorpropamid;
    - Creşterea riscului de sângerare când este utilizat cu anticoagulante precum: cumarina, aspirina şi dipiridamolul[42].

BIBLIOGRAFIE CAPITOL IV

[1] M. Saitou, T. Ishida, Asian Pac. J. Cancer Prev. 16 (2015) 355–361.
[2] K. Hemminki, C. Frank, A. Forsti, L. Musak, A. Kazimirova, M. Barancokova, A. Horska, V. Vymetalkova, Z. Smerhovsky, A. Naccarati, P. Soucek, L. Vodickova, J. Buchancova, B. Smolkova, M. Dusinska, P. Vodicka, Genes. Chromosomes Cancer 54 (2015) 260–266.
[3] G. Jaramillo-Rangel, M. Ortega-Martinez, R.M. Cerda-Flores, H.A. Barrera-Saldana, Genet. Mol. Res. 14 (2015) 6465–6471.
[4] N.R. Moulik, F. Parveen, A. Kumar, S. Agrawal, J. Hum. Genet. 59 (2014) 529–535.
[5] M.R. Safarinejad, N. Shafiei, S.H. Safarinejad, Prostate Cancer Prostatic Dis. 14 (2011) 105–113.
[6] K.P. Economopoulos, T.N. Sergentanis, Eur. J. Cancer 46 (2010) 1617–1631.
[7] I. Stosic, D. Grujicic, S. Arsenijevic, M. Brkic, O. Milosevic-Djordjevic, Asian Pac. J. Cancer Prev. 15 (2014) 3201–3205.
[8] C. Pan, G. Zhu, Z. Yan, Y. Zhou, Z. Liu, Oncol. Res. Treat. 37 (2014) 164–169.
[9] L.-I. Hsu, M.-M. Wu, Y.-H. Wang, C.-Y. Lee, T.-Y. Yang, B.-Y. Hsiao, C.-J. Chen, Biomed Res. Int. 2015 (2015) 892579.
[10] P. Geng, J. Li, N. Wang, J. Ou, G. Xie, R. Sa, C. Liu, L. Xiang, H. Li, H. Liang, Mol. Neurobiol. (2015).
[11] M.R. Safarinejad, S. Safarinejad, N. Shafiei, S. Safarinejad, Urol. Oncol. 31 (2013) 1193–1203.
[12] H.J. Prochaska, P. Talalay, Cancer Res. 48 (1988) 4776–4782.
[13] A.T. Dinkova-Kostova, W.D. Holtzclaw, R.N. Cole, K. Itoh, N. Wakabayashi, Y. Katoh, M. Yamamoto, P. Talalay, Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99 (2002) 11908–11913.
[14] R.P. Singh, S. Dhanalakshmi, A.R. Rao, Phytomedicine 7 (2000) 209–219.
[15] T. Ozen, H. Korkmaz, Phytomedicine 10 (2003) 405–415.
[16] S. Qiblawi, A.K. Khan, A.R. Rao, R. Prashar, A. Kumar, Indian J. Exp. Biol. 41 (2003) 1317–1321.
[17] S.L. Navarro, J.-L. Chang, S. Peterson, C. Chen, I.B. King, Y. Schwarz, S.S. Li, L. Li, J.D. Potter, J.W. Lampe, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 18 (2009) 2974–2978.
[18] A. Faria, R. Monteiro, I. Azevedo, C. Calhau, J. Med. Food 10 (2007) 643–649.
[19] C.S. Yang, S.K. Chhabra, J.Y. Hong, T.J. Smith, J. Nutr. 131 (2001) 1041S–5S.
[20] S. Engdal, O.G. Nilsen, Phytother. Res. 23 (2009) 906–912.
[21] P.P. Maliakal, S. Wanwimolruk, J. Pharm. Pharmacol. 53 (2001) 1323–1329.
[22] C. Lau, K.D. Mooiman, R.F. Maas-Bakker, J.H. Beijnen, J.H.M. Schellens, I. Meijerman, J. Ethnopharmacol. 149 (2013) 543–549.
[23] Y.J. Moon, X. Wang, M.E. Morris, Toxicol. In Vitro 20 (2006) 187–210.
[24] M. Cuendet, C.P. Oteham, R.C. Moon, J.M. Pezzuto, J. Nat. Prod. 69 (2006) 460–463.
[25] J.L. Perez, G.K. Jayaprakasha, A. Cadena, E. Martinez, H. Ahmad, B.S. Patil, BMC Complement. Altern. Med. 10 (2010) 51.
[26] J. Boullata, Nutr. Clin. Pract. 20 (2005) 33–51.
[27] P. Li, G.-J. Wang, T.A. Robertson, M.S. Roberts, Curr. Drug Metab. 10 (2009) 482–98.

[28] A.L. VanWert, M.R. Gionfriddo, D.H. Sweet, Biopharm. Drug Dispos. 31 (2010) 1–71.
[29] B. Tomlinson, M. Hu, V.W.Y. Lee, Mol. Nutr. Food Res. 52 (2008) 799–809.
[30] A.I. Alvarez, R. Real, M. Pérez, G. Mendoza, J.G. Prieto, G. Merino, J. Pharm. Sci. 99 (2010) 598–617.
[31] T.H. Rushmore, A.-N.T. Kong, Curr. Drug Metab. 3 (2002) 481–90.
[32] C.S. Won, N.H. Oberlies, M.F. Paine, Pharmacol. Ther. 136 (2012) 186–201.
[33] T. Iyanagi, Int. Rev. Cytol. 260 (2007) 35–112.
[34] D.G. Bailey, J.D. Spence, C. Munoz, J.M.O. Arnold, Lancet 337 (1991) 268–269.
[35] J. Kiani, S.Z. Imam, Nutr. J. 6 (2007) 33.
[36] D.G. Bailey, G. Dresser, J.M.O. Arnold, Cmaj 185 (2013) 309–316.
[37] S.R. Penzak, S.M. Robertson, J.D. Hunt, C. Chairez, C.Y. Malati, R.M. Alfaro, J.M. Stevenson, P. Candidate, J.A. Kovacs, Pharmacotherapy 30 (2010) 797–805.
[38] R. Zhu, L. Hu, H. Li, J. Su, Z. Cao, W. Zhang, Int. J. Mol. Sci. 12 (2011) 3250–3262.
[39] X. Jiang, K.M. Williams, W.S. Liauw, A.J. Ammit, B.D. Roufogalis, C.C. Duke, R.O. Day, A.J. McLachlan, Br. J. Clin. Pharmacol. 57 (2004) 592–599.
[40] P.S. Fasinu, P.J. Bouic, B. Rosenkranz, Front. Pharmacol. 3 (2012) 69.
[41] F. Borrelli, A.A. Izzo, AAPS J. 11 (2009) 710–727.
[42] A. Lawn, P. Sains, Ann. R. Coll. Surg. Engl. 94 (2012) 451.

CAPITOLUL V
PLANTE MEDICINALE
CU ACTIVITATE REGLATOARE HORMONALĂ

"There was a time when the classification
of sex hormones was simple.
Androgens were male and estrogens female."
Pettersson K, Gustafsson JA.
Annu Rev Physiol. 2001;63:165–192.

NOŢIUNI CHEIE

Principiile generale ale fitoterapiei in endocrinologie. Strategia fitoterapeutică în bolile endocrine. Clasificarea plantelor medicinale şi a compuşilor fitocrini. Plante/fitocompuşi cu activitate de reglare a secreției endocrine. Plante care conțin fitocompuşi hormon-like (fitohormoni). Plante/fitocompuşi care afectează sensibilitatea țintei și răspunsul celular. Materia medica, descrierea unor plante medicinale din clasa fitocrinelor: vitex, shatavari, ginseng.

V.1. Principii generale de fitoterapie în endocrinologie

- *Clasificarea disfuncţiilor endocrine*

Disfuncţiile endocrine pot fi clasificate în două tipuri:

- Disfuncţii endocrine cu nivel anormal de hormoni circulanţi
- Disfuncţii endocrine cu nivel normal de hormoni circulanţi, dar răspuns anormal al ţesutului ţintă la aceşti hormoni, datorită unor cauze multiple:
  - sensibilitatea celulară a ţintei anormală (rezistenţa ţintei)
  - antagonişti hormonali
  - agonişti hormonali

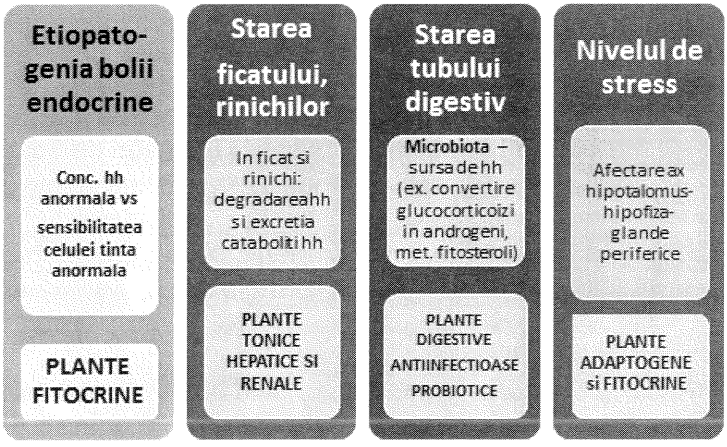
Din aceste considerente, stategia fitoterapeutică trebuie să ţină cont de mecanismele specifice implicate în etiopatogenia tulburării endocrine, şi să se focalizeze pe toate aceste aspecte.

- *Strategia fitoterapeutică în tratamentul bolilor endocrine*

Strategia fitoterapeutică în tratamentul bolilor endocrine trebuie să ia în calcul următoarele aspecte:

- *Etiopatogenia bolii endocrine* (dacă există o concentratie de hormoni anormală, sau dacă sensibilitatea celulei ţintă este anormală)

- *Starea ficatului, rinichilor.* Ficatul şi rinichii sunt implicaţi în degradarea hormonilor şi excretia catabolitilor hormonali.
- *Starea tubului digestiv.* Microbiota este o sursă de hormoni, ex. convertirea glucocorticoizilor în androgeni, fitosterolilor în progesteron şi androgeni.
- *Încărcătura toxică a organismului.* Xenobioticele organice (ex. pesticide, cosmetice, parfumuri, etc) au un efect de dereglare a sistemului endocrin. Dintre compuşii organici cu un astfel de potenţial nociv se numără: difenil eterii polibromuraţi, bifenilii policloruraţi, hexaclorociclohexanul, pentaclorobenzenul, ftalaţii, arenele polinucleare, parabenii, tetrabrombisfenolul A, bisfenolul A, hexabromociclododecanul, triclosanul, alchilfenolii, alchilfenolii etoxilaţi, galaxolidele, tonalidele, pesticidele (lindan, cipermetrin).
- *Nivelul de stres.* Stresul afectează axul hipotalomo-hipofizo-glande periferice, în special hipotalamo-hipofizo-suprarenalian) Din acest motiv este nevoie de plante adaptogene, care să asigure o echilibrare a axului hipotalomus-hipofiza-glande periferice.



Specialiștii în fitoterapie recomandă ca regulă terapeutică în tratarea afecţiunilor endocrine, o combinație de mai multe plante medicinale, care sunt active pe disfuncţia endocrină respectivă (ţintesc pe cât posibil mecansimul etiopatogenic implicat), împreună cu plante adaptogene, care acționează pe diferitele niveluri ale axei hipotalamus- hipofiză- glande periferice (în special pe unitatea centrală hipotalamus- hipofiză). Datorită acestei activități, plantele adaptogene au un efect general de reglare asupra sistemului endocrin [1].

Table V.1. Plante medicinale active la nivelul sistemului endocrin[1,2]

GLANDA ENDOCRINĂ	PLANTE MEDICINALE
Epifiza	spilcuţă (*Chrysanthemum parthenium*), *Conyza bonariensis*
Hipofiza	ashwagandha, turmeric, *Amaranthus caudatus*(+), black cohosh (-), *Vitex agnus-castus* (-), colţii babei (*Tribulus terrestris)* (+), bupleurum (+), zmeur (-)
Hipotalamus	ashwagandha (0), turmeric, black cohosh (-), coacăz negru (+), arin negru (+)
Tiroida	cervană (-), aloe (-), menta de munte (-), ashwagandha (+), tulsi (0), piper negru (+), nirbrahmi (*Bacopa monieri*) (+), guggul (+), castravete amar (*Momordica charantia*) (+), mesteacăn pufos (+)
Timus	*Amarathus caudatus* (+)
Pancreas	tărtăcuţă indiană (*Coccinia indica*) (+), saschiu de Madagaskar (*Catharantus roseus*) (+)
Suprarenale	angelica (-), verbena citronată (*Lippia citriodora*) (-), ashwagandha (0), tulsi (0), turmeric, ylang-ylang (-), magnolia (-), valeriana (-), rehmannia (-), coacăz negru (+), arin negru (+), porumbar (+)
Ovare	shatavari (+), lodhra (+),ashwagandha (0), tulsi (0), lemn dulce (+), mesteacăn pufos (+), amenţi de salcie (+)
Testicule	ginseng (+), ashwagandha (+), krishna musli (+), tulsi (0/+), mesteacăn pufos (+), stejar (+), frasin (+)
Plante adaptogene	ashwagandha, tulsi, turmeric, shatavari, guduchi

Legendă : (+) –stimulatoare sau mimetică, (-) –inhibitoare, (0)- modulatoare

- *Microbiota intestinală este o sursă endogenă de hormoni.*

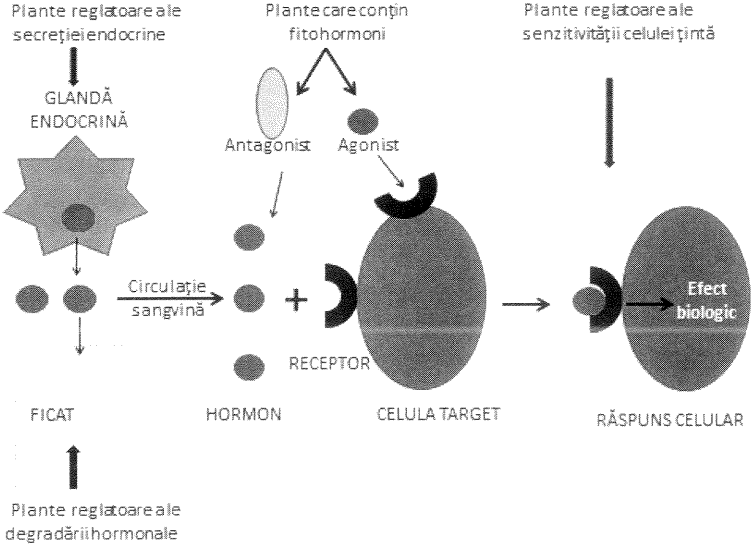
O nouă direcție de cercetare în domeniul microbiotei este reprezentată de endocrinologia microbiană[3]. Flora microbiană intestinală poate fi, de asemenea, o sursă de androgeni, având potențialul de a converti glucocorticoizii în androgeni[4]. Rezultatele altor studii au sugerat, de asemenea faptul, că steroli din plante, cum ar fi beta-sitosterolul, pot fi fi metabolizaţi de bacteriile din râuri la progesteron și androgeni, acest fenomen fiind responsabil pentru masculinizarea peştilor din râuri[5]. Ar fi o presupunere rezonabilă să afirmăm că microbiota intestinală poate juca rolul de sursă endogenă secundară de hormoni, cel puţin prin conversia sterolilor şi fitosterolilor în hormoni umani. Acest lucru ar putea explica de ce activităţile hormonale observate *in vitro* ale unor plante pot fi diferite de activităţile manifestate *in vivo* de aceleași plante. Prin urmare, doar o abordare

fitochimică nu este suficientă pentru cea mai bună selecţie a plantelor medicinale într-un anumită patologie. Ar trebui să investigăm, de asemenea, starea tubului digestiv al organismului gazdă (inclusiv tipul de microbiotă şi potenţialul impact asupra metabolismului hormonal).

V.2. Plante medicinale şi fitocompuşi cu virtuţi fitocrine

- *Definiţie.* Plantele/fitocompuşii care interferă cu funcţiile endocrine sunt numite fitocrine sau agenţi fitocrini[6].
- *Clasificare.* Există mai multe clase de agenţi fitocrini (Fig.V.1):
  - Plante/fitocompuşi care stimulează secreţia endocrină (fitohormonogenice) sau care inhibă secreția endocrină
  - Plante/fitocompuşi care interferează cu metabolismul hormonal
  - Plante care conțin fitocompuşi cu rol hormonal (fitohormoni) Notă. Fitohormonii pot fi (ex. fitoestrogeni) agonişti sau antagonişti ai hormonilor umani.
  - Plante/fitocompuşi care afectează sensibilitatea țintei și răspunsul celular (de exemplu, fitocompuşi care acţionează la nivelul căii de semnalizare intracelulară) și nu au o acțiune directă asupra receptorilor hormonali = mimetici funcționali ai hormonilor

Fig. V.1. Plante medicinale fitocrine



Majoritatea plantelor acționează prin mai multe mecanisme, cu alte cuvinte, prin mai multe „hit"-uri blânde, heterogene, nu printr-o singură lovitură („hit") puternică

asupra țintei. Prin urmare, activitățile biologice ale unei fitocompus izolat, care au fost studiate in vitro, nu pot fi identice cu activitatea fitocomplexului (materia vegetală integrală), care este un rezultat vectorial al tuturor activităților manifestate de către toate substanțele chimice găsite în fitocomplex. În extrapolarea rezultatelor studiilor ştiinţifice realizate pe fitocompuşi izolaţi, trebuie avută în vedere posibilitatea existenţei unor fenomene de opoziţie sau potenţare reciprocă între fitocompuşii plantei respective.

V.2.1. Plante/fitocompuşi cu activitate reglatorie asupra secreţiei endocrine

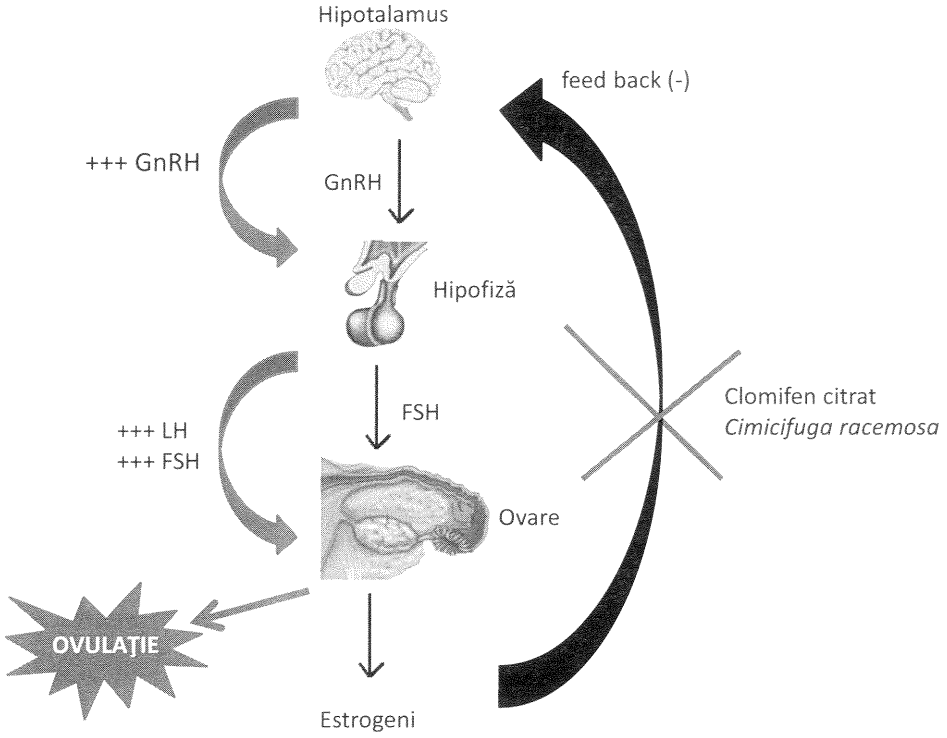
Unitatea hipotalomo-hipofizară

- *Hormonul luteinizant (LH).*

Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*), o plantă care este utilă pentru tratarea tulburărilor de menopauză[7], osteoporozei şi a fibroamelor uterine[8], nu leagă niciunul dintre receptorii estrogenici cunoscuţi în uter[9]. Cu toate acestea, black cohosh poate avea activitate modulatoare selectivă a receptorilor estrogenici (engl. *selective estrogen receptor modulator activity* sau SERM), la nivelul unităţii hipotalomo-hipofizare şi al oaselor, ceea ce ar putea explica efectele sale. S-a evidenţiat, de asemenea, eficienţa plantei în *inducerea ovulaţiei* la femeile cu sindromul ovarelor polichistice[10]. Ar putea fi supranumită "clomifen vegetal", întrucât studiile au arătat că ar avea un mecanism de acţiune similar şi efecte echivalente cu medicamentul amintit (Notă. Clomifen face parte din grupa stimulenteleor sintetice ale ovulaţiei şi este folosit în endocrinologie în cazul unor afecţiuni ale hipofizei, ovarelor sau după un tratament îndelungat cu anticoncepţionale, şi pentru stimularea lactaţiei)[11]. Mecanismul de acţiune al clomifenului este inhibarea competitivă a estrogenilor prin legarea selectivă la receptorii estrogenici alfa (ERα) din hipotalamus şi hipofiză[9]. A fost propusă ipoteza că asemenea clomifenului, *Cimicifuga racemosa*, ar inhiba bucla de feedback negativ a estrogenilor asupra eliberării gonadotropinelor, conducând la un fenomen de up-regulation a axei hipotalamo –hipofizo –gonadală(HT-H-G), şi în final la ovulaţie. În faza timpurie a ciclului menstrual, nivelul seric al FSH este în creștere în mod constant, provocând dezvoltarea câtorva foliculi, care produc estrogen. În prezența agenţilor SERM (*Cimicifuga* sau clomifen), organismul percepe un nivel fals scăzut de estrogeni (ca urmare a efectului antagonist asupra ER), similar cu zilele 22-23 ale ciclului anterior. Deoarece SERM se leagă de ER hipotalamici, bucla de feedback negativ exercitată de către estrogeni asupra hipotalamusului este anihilată, ceea ce duce la fenomenul de up-regulation a axei HT-H-G. Secreția de GnRH devine mai rapid pulsatilă, ceea ce duce la creșterea eliberării gonadotropinelor pituitare (FSH, LH). Acest lucru determină creșterea mai multor foliculi ovarieni, și, în cele din urmă, ovulaţia[12].

Cimicifuga racemosa potențează efectul clomifen citratului in studiile clinice umane: a crescut numărul de foliculi dominanţi, s-a îmbunătățit grosimea endometrului, nivelul LH, raportul LH/FSH, frecvenţa ovulației și şansa sarcinii[13], și s-a sugerat că ar putea fi folosită ca tratament alternativ la Clomifen[10].

Fig. V.2. Efectul pro-ovulator al plantei *Cimicifuga racemosa* (Clomifen-like)



- *FSH.* Colţii babei (*Tribulus terestris*) a indus o creştere semnificativă statistic a FSH, şi a creştere nesemnificativă a LH la femeile sănătoase[14,15]. Cercetătorii au concluzionat că planta ar putea fi benefică pentru femeile cu infertilitate oligo-anovulatorie, prin favorizarea inducerii ovulaţiei.
  Ginsengul (*Panax ginseng*) creşte sinteza de FSH şi astfel creşte sinteza de estrogeni, putând provoca, în caz de supradozare, mastalgie şi sângerări uterine postmenstruale, deşi nu conţine fitoestrogeni.
- *Prolactina.* Lemnul lui Avram (*Vitex agnus-castus*) a scăzut nivelul de prolactină (Agnucaston® 40 mg zilnic)[16], a ameliorat regularitatea menstruală, oligo-amenorea, şi infertilitatea (Mastodynon® 30 picături pe zi,

timp de trei luni)[17] în studii clinice umane. *Vitex agnus-castus* conţine mai mulţi compuşi care se leagă la receptorii dopaminergici tip2 (DA-2) în creier (corpum striatum), reduce nivelul de AMPc şi scade secreţia de prolactină. Alte activităţi endocrinologice ale *Vitex agnus-castus* care au fost studiate ştiinţific sunt: legarea la receptorii estrogenici beta (ERβ), creşterea nivelurilor serice de estradiol, progesteron, ameliorarea incidenţei graviditătii[11].
Ginsengul american (*Panax quinquefolium*) inhibă, de asemenea, secreţia de prolactină[18].

Alte remedii vegetale reglatoare ale unităţii hipotalamo-hipofizare

- *Preparate gemoterapice*
    - Extractul de ramuri tinere de zmeur *(Rubus idaeus)* are acţiune inhibitoare asupra adenohipofizei, fiind indicat în hiperfoliculinemie premenstruală.

Gonadele

- *Testosteron.* Menta comună (*Mentha spicata*) şi lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra)* (singure sau în combinaţie cu *Paeonia lactiflora*)[19] au capacitatea de a scădea nivelul seric de testosteron la femeile cu sindromul ovarelor polichistice, hirsutism[20,21], sau la femeile sănătoase[22]. Lemnul dulce probabil are o activitate inhibitorie asupra 17-hidroxisteroid dehidrogenazei şi 17-20 liazei în gonade[22] şi o activitate stimulatorie asupra aromatazei[23]. *Vitex agnus castus* scade nivelul seric de testosteron, fiind util în stările hiperandrogenice (ex. PCOS asociat cu hiperandrogenism)[11].
- *Estrogeni*. Colţii babei (*Tribulus terrestris*) a indus o creştere a nivelului seric de estradiol, fără nicio modificare a concentraţiei de testosteron la femeile sănătoase[14,15]. Lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra)* produce o creştere a aromatizării testosteronului la estradiol, astfel crescând nivelul de estradiol simultan cu scăderea nivelului de testosteron[23]. Lemnul dulce chinezesc (*Glycyrrhiza uralensis*) creşte deasemenea rata ovulaţiei prin creşterea numărului de corpi galbeni în cazul sindromului de ovare polichistice faţă de control (studii animale) [24].
- *Progesteron. Vitex agnus castus* are activitate progesteron-like.

Alte remedii vegetale reglatoare ale unităţii hipotalamo-hipofizaro-gonadale

- Preparate gemoterapice
    - Extractul de amenţi de salcie (*Salix alba*) are efect stimulator asupra axei hipotalamo-hipofizo-gonadală, astfel: amenţii feminini au acţiune estrogenizantă, fiind indicaţi în hipogonadism feminin, în timp ce amenţii masculini au acţiune testosteronizantă, fiind indicaţi în hipogonadism masculin.

- Extractele din mesteacăn pufos (*Betula pubescens*) şi porumbar (*Prunus spinosa*) ajută dezvoltarea sexuală, fiind utile în cazul întârzierii maturizării hormonale sexuale[25].
- Extractul de seminţe de frasin (*Fraxinus excelsior*) stimulează spermatogeneza, fiind indicat în azoospermie şi insuficienţă testiculară (împreună cu extractele de mestecăn pufos şi stejar).

Tiroida

- *Plante inhibitoare ale tiroidei*
  - Extractul de cervană (*Lycopus europaeus*) ameliorează simptomele din formele uşoare de hipertiroidism (studii clinice umane)[26].
  - Cinci-degete sau scrântitoarea (*Potentilla alba*)normalizează funcţia tiroidiană şi nivelul seric de anticorpi anti-recetopri TSH (care „bombardează" tiroida, având un efect tireostimulant) la pacienţii cu hipertiroidism sau tireotoxicoză asociată cu tiroidită autoimună[27,28].
  - Extractul de aloe (*Aloe vera)* reduce nivelul seric al T3şi T4 la animale[29].
  - Extractul plantei indiene bel (*Aegle marmelos*) descreşte doar concentraţia T3 (studii animale)[29].

- *Plante stimulatoare ale tiroidei*
  - Ashwagandha (*Withania somnifera*) şi nirbrahmi (*Bacopa monieri*) cresc concentraţia serică a tiroxinei (T4) la animale[29,30].
  - Scoarţa copacului de orhidee (*Bauhinia purpurea*), seminţele de fenicul, compusul forskolin din coleus sau urzicuţă (*Coleus forskohlii*) produc o creştere a nivelurilor serice atât ale T3, cât şi ale T4 la animale[30,31] sau in studii experimentale *ex vivo*[32].
  - Seminţele de ajowan, guggulsterona (un cetosteroid) din guggul (*Comiphora mukul*) produc o creştere semnificativă a concentraţiei de triiodotironină liberă circulantă (free T3) la animale[31,33]
  - Seminţele de anason şi fenicul- induc o descreştere iniţială (în ziua 1), apoi o creştere a free T3 (ziua a -7-a)[31]. Feniculul creşte de asemenea nivelul seric al T4 (ziua a -7-a), în timp ce anasonul nu.
  - Usturoiul, ceapa- au acţiune tireostimulantă prin intermediul compuşilor bifuncţionali de tipul sulforafenului (care sunt simultan şi sulfoxizi şi tiocianaţi)
  - Alte plante medicinale potenţial tireostimulante (dar pentru care nu există evidenţe ştiinţifice suficiente): cimbrişorul (unii autori îl contraindică în hipertiroidism), cuişoarele

Un studiu experimental a arătat că plantele caracterizate dpdv traditional ca fiind „fierbinţi" pot creşte termogeneza şi metabolismul energetic (prin creşterea secreţiei tiroidiene), iar cele reci pot să aibe efectul invers (prin scăderea secreției tiroidei)[31].

Alte remedii vegetale reglatoare ale tiroidei

- Preparate gemoterapice
    - Extractul de ramuri tinere de mesteacăn pufos (*Betula pubescens*) este uşor stimulator al glandei tiroide.

- *Plante anti-guşă tiroidiană*
    - *KangJia-Wan* este o formulă polibotanică (brevet nr CN1271593), aprobată pentru prescripţie medicală în spitalele din China drept tratament anti-guşă, formată din opt plante medicinale: *Astragalus membranaceus*-rădăcină, *Panax ginseng*-rădăcină, *Sparganium stoloniferum*- rizomi, *Curcuma phaeocaulis*- rizomi, *Coix Lacryma* jobi-fructe, *Ligustrum lucidum*- fructe, *Glycyrriza uralensis*- rădăcină şi tulpină, *Polygonummultiflorum*- rădăcină. Mecanismele de acțiune ale formulei în cauză. A) Ce spune tradiția: creșterea Qi-ului (energia vitală), hrănirea Yin-ului (procesele anabolice), activarea Sângelui (microcirculaţia), eliminarea stazei (anomalii de circulație), și înmuiere și rezolvarea maselor/ acumulărilor de substanţă dure. B) Ce spune ştiinţa modernă: Apoptoza insuficientă este crucială pentru formarea guşei[34]. Kangjia-Wan induce apoptoza tireocitelor la animalele cu guşă, contribuind la scăderea greutăţii relative a tiroidei, și, scăderea consecutivă a T3, T4 și creșterea nivelurilor de TSH[34].
    - *Potentillae alba* reduce volumul tiroidei la subiecții umani cu guşă[27].

- *Plante reglatoare ale captării iodului*
    - Alga marina brună (*Fucus vesiculosus*), kelp-ul, peştele oceanic, fructele de mare, spanacul, ciupercile, nucile sunt surse alimentare de iod
    - Hameiul (*Humulus lupulus*) conţine xantohumol, a chalconă care creşte captarea iodului în glanda tiroidă (prin activarea proteinelor simport sodium-iodură) şi are de asemenea activitate antiinflamatorie, potential utilă în tiroidită.
    - Guggulul (*Commiphora mukul*) conţine guggulsteronă care creşte captarea iodului in glanda tiroidă[33].

- *Plante reglatoare ale conversiei T3 la T4, şi/sau ale sintezei rT3*
    - Hameiul *(Humulus lupulus),* guggulul (*Commiphora mukul),* rozmarinul (*Rosmarinus officinalis)* şi ashwagandha (*Withania somnifera)*

favorizează conversia T4 la mult mai activul T3, în timp ce se opune producerii metabolitului mai puțin activ biologic, reverse T3[35].

Suprarenalele

- *Plante inhibitoare ale axului hipotalomo-hipofizo- suprarenalian*
  Corticosteroizi
  - Extractul de scoarţă de magnolia şi extractul de scoarţă de *Phellodendron* reduc nivelul seric al cortizolului şi gradul de stres zilnic la subiecţi umani[36].
  - Extractele de *Schizandra chinensis,* lemn dulce chinezesc (*Glycyrrhiza uralensis), Curculigo orchioides, Rhodiola rosea,* degeţel roşu chinezesc (*Rehmannia glutinosa)* previn creşterea nivelului de cortizol sau corticosteron indusă de variaţi agenţi stresori la animale[37–39]. Ginsengul siberian (*Eleutherococus senticosus*), *Bryonia alba* şi ginsengul chinezesc (*Panax ginseng)* au efecte similare, dar de intensitate mai mică.
  - Valeriana (*Valeriana officinalis)* reduce corticosteronul seric şi peroxidarea lipidică la şoriceii vârstnici[40].

Mecanismul exact de prevenire a creşterii sau de scădere a nivelului seric de cortizol/corticosteron a fost stabilit în doar câteva cazuri. De exemplu, *Curculigo orchioides* scade simultan concentraţiile de ACTH şi de corticosteron, prin urmare, este de așteptat o acțiune potențială la nivelul hipofizei sau hipotalamusului.

- *Plante stimulatoare ale axului hipofizo-hipotalamo-suprarenalian*
  - Macul comun (*Papaver rhoeas*) poate induce creşterea nivelului plasmatic de corticosteron, care ar putea fi responsabil pentru inhibarea inflamației și a fazei cronice a durerii (model animal)[41].
  - Bupleurum (*Bupleurum falcatum*). Un fitocompus identificat în planta chinezească bupleurum (saikogenin A) creşte nivelul seric de ACTH[42], iar ACTH-ul promovează funcţia optimă a glandei suprarenale, şi astfel poate induce şi creşterea nivelului de progesteron. Se cunoaşte faptul că în cursul celei mai mari părţi a fazei foliculare, se sintetizează progesteron în corticosuprarenală, nu din ovare. Sursa de progesteron se comută de la locaţia extraovariană la nivelul ovarelor înainte de ovulaţie. În consecinţă, funcţionarea normală a suprarenalelor este importantă pentru menţinerea regularităţii menstruaţiei şi a echilibrului hormonilor sexuali!
  - Ginsengul stimulează hipofiza creşte sinteza de ACTH şi astfel creşte sinteza de hormoni glucocorticoizi

Alte remedii vegetale reglatoare ale unităţii hipotalamo-hipofizaro-suprarenaliene

- Preparate gemoterapice
  - Extractele de coacăz negru (*Ribes nigrum*), stejar (*Quercus pedunculata*), porumbar (*Prunus spinosa*), rozmarin (Rosmarinus officinalis) şi sequoia (*Sequoia gigantea*) sunt stimulatoare ale axului, fiind indicate în hiposuprarenalism sau insuficienţă suprarenaliană.
  - Coacăzul negru şi arinul negru sunt stimulatoare ale corticosuprarenalei, fiind considerate un fel de „cortizon vegetal", şi în consecinţă indicate în procese inflamatorii cronice.
  - Teiul argintiu (*Tilia tomentosa*) –inhibă axul hipotalamo-corticosuprarenalian

V.2.2. Plante care conţin fitohormoni

Adevăraţii fitohormoni sunt fitocompuşii care au afinitate pentru receptorii hormonali umani. Fitohormonii pot avea activitate de tip agonist sau antagonist.

Tabel V.2. Exemple de plante care conţin fitohormoni

Numele plantei	Fitohormoni
spilcuţă[43]	melatonină
yam sălbatic[44], schinduf[45], trifoi roşu, hamei, lemnul lui Avram[46], *Dipsacus asperoides, Pinus taeda*[47]	progesteron-like
Cortex eucommiae, pelin chinezesc, lemn dulce chinezesc, angelica chinezească, bai zhu, gura lupului chinezească, *Cuscuta chinensis, Euscaphis japonica, Ailanthus altissima, Dioscorea opposita*[48]	antiprogesteronic
soia, trifoi roşu, kudzu (*Pueraria* spp), hamei, lemn dulce, rhubarbă, yam, lemnul lui Avram[46], shatavari, *Amomum xanthioides,* lemn dulce chinezesc, ghimbir, turmeric sălbatic, loquat, sophora, *Anemarrhena asphodeloides, Polygonum multiflorum*[49], fasole adzuki[50], fasole mung, germeni de alfalfa[51]	estrogen-like
yam sălbatic, angelica chinezească[52], piper de Java (*Piper cubeb*)[53], scorţişoară chinezească, peach[49]	antiestrogenic
Pinus spp. (polen), shatavari, *Chlorophytum borivilianum, Curculigo orchioides*[54]	androgen-like
angelica chinezească, trifoi roşu, măceşe[52], *Vitex negundo*[55]	antiandrogenic

Extractele de *Panax ginseng* şi ginseng Siberian au demonstrat afinitate pentru receptorii progestinelor, mineralocorticoizilor şi glucocorticoizilor *in vitro*. Cea mai

puternică afinitate faţă de receptorii glucocorticoizi a fost manifestată de *Panax ginseng*[56].

Ştiaţi că?

• ***Plantele pot avea un beneficiu neaşteptat chiar şi în unele boli hormonale congenitale***

De exemplu, în SUA a fost raportată o îmbunătățire atât a parametrilor biochimici, cât şi a celor clinici, în cazul unui subiect de sex feminin cu formă non-clasică de hiperplazie suprarenală (datorita deficitului de 3-β-ol dehidrogenază și aldosteron sintaza) după 6 luni de tratament cu rădăcină de ashwagandha[57]. Forma non-clasică de hiperplazie suprarenală cel mai frecvent întâlnită poate fi atribuită unei mutații funcționale cu consecinţe negative blânde (în gena CYP21A2)[58], sau mai rar, expresiei heterozigote a unei mutații funcționale mai severe[57].

Pacienta a început să ia rădăcină de ashwagandha după vizionarea unui show de televiziune al Dr. Oz, în care acesta a recomandat utilizarea plantei indiene ashwagandha 400 mg două ori pe zi pentru efectele sale adaptogene. Oamenii de știință au explicat că efectele ashwagandhei de sensibilizare la insulină si anti-inflamatorii ar fi putut ameliora boala acestei paciente, deoarece se cunoaște faptul că rezistența la insulină pare că stă la baza hiperplaziei de suprarenale, forma non-clasică[59].

V.2.3. Plante şi fitocompuşi care interferează cu metabolizarea şi eliminarea/ excreţia hormonilor

Anumiţi fitoestrogeni au, în afară de proprietăţile lor agoniste sau antagoniste, multiple interferenţe cu metabolizarea estrogenilor şi androgenilor:

• inhibarea enzimei implicate în degradarea hormonului sau inactivarea hormonului

• reglarea concentraţiei de proteine transportoare ale hormonului în plasmă.

Tiroidă

Convolvulus pluricaulis inhibă 5'-monodeiodinaza hepatică și reduce, astfel, nivelul seric de T3 (studii pe model animal)[60].

Gonade

Unii fitoestrogeni sunt inhibitori puternici ai mai multor enzime implicate în metabolismul estrogenilor şi androgenilor.

- *Fenolsulfotransferaza.* Majoritatea flavonoidelor inhibă *fenol sulfotransferaza (SULTA1)*, care interconverteşte estrogenii activi în estrogen sulfaţi inactive în ţesuturile umane (ex. glanda mamară).

Plante medicinale: Calophyllum brasiliense, Lonchocarpus oaxacensis, şi *Lonchocarpus guatemalensis,* plante folosite în medicina populară din America Latină, conţin mai mulţi compuşi naturali capabili să inhibe fenol sulfotransferaza[61].

• *Estrogen sulfotransferaza hepatică* (SULTE1) guvernează inactivarea estrogenilor în ficat prin sulfoconjugare. Quercetina, kaempferolul, genisteina, daidzeina şi equolul au fost identificate drept inhibitori ai estrogen/androgen sulfotransferazei hepatice, cu quercetina demonstrând cel mai puternic efect[61,62]. Resveratrolul are, de asemenea, acest efect[63]. Sulfura de dialil şi biochanina A induc SULTE1[64].

Plante medicinale: usturoiul, trifoiul roşu conţin compuşi activatori ai sulfotransferazei hepatice[64,65]; *Leonurus sibiricus* conţine agenţi inhibitori ai sulfotransferazei hepatice[66].

• *Steroid sulfataza* (STS) se consideră că este o enzimă aproape ubicuitară; quercetina, kaempferolul şi naringenina au inhibat semnificativ activitatea hepatica a steroid sulfatazei (STS), quercetina fiind cel mai puternic fitoestrogen[67]. In contrast, daidzeina nu a afectat activitatea steroid sulfatazei, deşi sulfoconjugaţii ei sunt inhibitori puternici ai acestei enzime[68,69].

Plante medicinale: Lithospermum erythrorhizon conţine shikonină, care are activitate inhibitorie asupra STS; Decoctul Shu-Gan-Liang-Xue, o reţetă folosită în medicina chineză de mai multe decade pentru a trata cancerul de sân, compusă din *Lithospermum* (2 părţi), *Cortex Moutan* (1.5 părţi), *Fructus Schisandrae* (1.5 părţi), *Radix Paeoniae Alba* (1.5 părţi), *Radix Bupleuri* (1 parte), şi *Radix Curcumae* (1 parte) a demonstrat un potenţial inhibitor dublu asupra aromatazei şi sulfatazei[70].

Prin inhibarea sulfatazei menţionate anterior, fitoestrogenii pot să crească biodisponibilitatea estrogenilor endogeni prin creşterea raportului dintre estrogeni activi şi estrogen sulfaţii inactivi din ţesuturile umane.

• *Aromataza*. Unii fitoestrogeni inhibă, de asemenea, enzimele cheie implicate în sinteza estradiolului din androgenii circulanţi şi sulfat de estrogen, de exemplu aromataza.

Printre fitoestrogeni, flavonele şi flavononele (de exemplu apigenina, chrisina, 7-hidroxiflavona, şi hesperetina) sunt cei mai puternici inhibitori ai aromatazei[71,72]. Aromataza este prezentă în ovare, placentă, ţesutul adipos, dar şi ţesutul mamar, iar aromataza intratumorală este sursa producţiei de estrogen local în ţesuturile cancerului de sân.

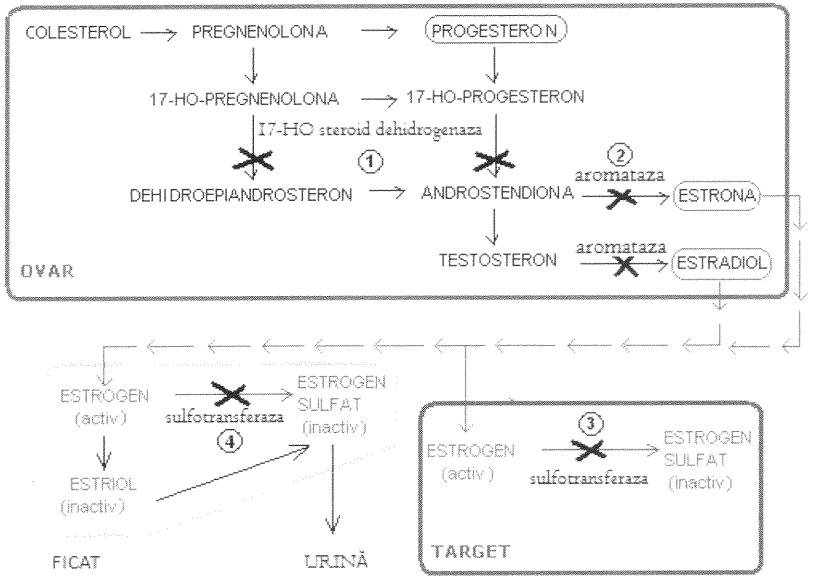
Plante medicinale: Lemnul dulce activează aromataza şi creşte sinteza estradiolului din testosteron[23]. Capsaicina, fitocompusul picant prezent în

ardeiul iute (*Capsicum annuum*) a demonstrat activitate inhibitorie asupra aromatazei[73].

- *5 alfa-dihidrotestosteron reductaza prostatică (αDHTR)*[74]. Prin inhibarea acestei enzime, fitoestrogenii scad conversia testosteronului la un mult mai potent androgen (5alfa-dihidrotestosteronul) în prostată.

Plante medicinale: palmierul pitic (*Serenoa repens)*[75], *Pygeum africanum*[76], urzica-seminţe (*Urtica dioica)*[76], rozmarin (*Rosmarinus officinalis)*[77], ceai verde[76], *Avicennia marina*[78]– inhibitoare ale *αDHTR*

Fig.V.3. Mecanismul de acţiune al fitoestrogenilor la subiecţi de sex feminin



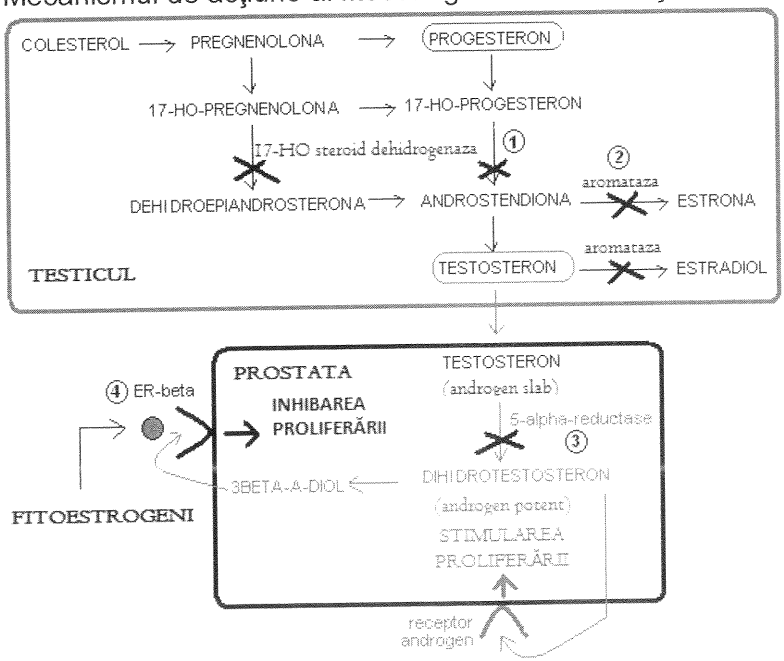
Legenda: 1,2,3,4- reacţii inhibate de către diferiţi fitoestrogeni

- *17-estradiol oxidoreductaza*. Fitoestrogenii ar putea acționa ca antiestrogeni printr-un mecanism alternativ, altul decât prin intermediul receptorilor (ER), prin inhibarea enzimei 17-estradiol oxidoreductaza, enzima responsabilă de 17 β -reducerea estronei la estradiol. Activitatea acestei enzime a fost raportată ca fiind un indicator și posibil reglator al acțiunii estrogenului în țesutul mamar. Coumestrolul este un inhibitor competitiv remarcabil de bun al 17β-reducerii estronei în placenta umană. Alți compuși fitoestrogenici (genisteina, biochanina A, și zearalenonul) sunt inhibitori mai slabi, sau chiar inactivi ai acestei enzime.

Plante medicinale: muguri de fasole, lucerna, semințe de floarea soarelui, trifoi, speciile de *Pueraria*, lemnul dulce conțin coumestrol cu activitate inhibitoare asupra 17 estradiol-oxidoreductazei[71].

Fitoestrogenii stimulează, de asemenea, producţia proteinei transportoare a hormonilor sexuali (sex hormon binding globulin- SHBG) în ficat, ceea ce conduce la mai puțin estradiol liber disponibil pentru legarea de receptorii estrogenici[79]. Aceste multiple și complexe mecanisme moleculare de acțiune ar putea reprezenta o posibilă explicație pentru efectul benefic paradoxal al plantelor medicinale şi alimentelor care conţin fitoestrogeni atât în hiper-, cât și în hipoestrogenemie. Fiind mai puțin potenţi decât estrogenii umani, dar încă în competiție cu ei, fitoestrogenii blochează receptorii estrogenilor sau inhibă enzimele căilor dependente de estrogeni, scăzând activitatea estrogenică globală, când aceasta este prea mare. Atunci când nivelul de estrogeni endogeni este prea mic, o cantitate mai mare de fitoestrogeni va exercita un efect pro-estrogenic, prevenind efectele negative ale estrogenilor umani scăzuţi.

Fig.V.4. Mecanismul de acţiune al fitoestrogenilor la subiecţi de sex masculin



Legenda: 1,2,3,4- sediile de acţiune de tip inhibiţie/blocaj ale fitoestrogenilor în metabolismul androgenilor

De exemplu, kaempferol-ul, un fitoestrogen izolat din mai multe plante medicinale, inclusiv shatavari, a fost raportat a avea activitate fie agonistă slab estrogenică, fie antagonistă puternică, în funcție de doza și condițiile micromediului.
Kaempferol-ul a avut o activitate minoră de agonist la doze mai mici, în timp ce, cele mai mari doze au fost capabile de a concura cu estradiolul pentru legarea de receptori și pentru activarea transcripţiei (a produs o inhibare de aproxiamtiv 42% la nivelul ERß)[80].
Kaempferol-ul a demonstrat o activitate mai puternică de legare pentru receptorii estrogenici beta decât faţă de alfa[81]. Această activitate contribuie la capacitatea kaempferol-ului și a plantelor care îl conţin de a preveni şi trata cancerul de sân şi cancerul de prostată.

Plante care interferează cu excreţia hormonilor
Tiroidă

- Cervana (*Lycopus europaeus)* creşte excreţia urinară a T4 fie printr-o modificare la nivel glomerular, fie prin împiedicarea reabsorpţiei tubulare, şi reduce simptomele la subiecţii umani cu hipertiroidism[82].

Gonade

- Ingestia de cafeină, cafea sau ceai negru creşte concentraţiile urinare ale unor metaboliți ai estrogenilor (ex. 16α-hidroxiestrona, 16, 17-epiestriolul sau 2-hidroxiestradiolul, 2-hidroxiestrona), şi, în cazul cafeinei, descreşte, de asemenea, raportul estrogeni parentali/2-, 4-, 16- metaboliţi[83]. Se cunoaşte deja faptul că există o slabă asociere inversă între cancerul de sân şi ingestia de cafeină şi cafea, iar acest fapt ar putea fi consecinţa efectelor lor asupra metabolizării şi eliminării hormonilor sexuali.

V.2.4. Plante/fitocompuşi care afectează sensibilitatea ţintei şi răspunsul celular (ex. căile de semnalizare intracelulară)- mimetice funcţionale ale hormonilor

Fitocompuşii care funcţionează ca agenţi mimetici funcţionali ai hormonilor nu se leagă de receptorii hormonali, dar mimează sau modulează activităţile lor biologice[6] prin variate mecanisme, ex. modificare sensibilităţii celulelor ţintă la acţiunea hormonilor.

Receptorii estrogenici şi sensibilitatea ţintei
Un exemplu important este angelica chinezească (*Angelica sinensis)*, care este una dintre cele mai frecvent utilizate plante medicinale în medicina tradiţională chineză pentru ameliorarea simptomelor premenstruale și menopauzei. *Angelica*

sinensis nu a demonstrat o activitate importantă de legare competitivă la receptorii estrogenici de tip alfa (ERα), în schimb a arătat o puternică activitate modulatoare selectivă a receptorilor estrogenici (engl. *selective estrogen receptor modulatory activity*- SERM)[84]. Acest fapt paradoxal a ridicat multe întrebări. Oamenii de ştiinţă au elaborat următoarele explicaţii:

• Extractele vegetale ar putea regla activitatea receptorilor ER, de exemplu, prin utilizarea unei căi non-clasice, care fosforilează receptorii ER. Fosforilarea ER regleaza interactiunea diverselor domenii ale ER si a coactivatorilor transcriptionali, poate induce localizarea nucleară a receptorilor, sau regla dimerizarea receptorilor ER, care este o treaptă necesară pentru legarea de ADN. Astfel se poate ajunge la o activitate estrogenică *ligand-free*. Receptorii estrogenici ER liberi (care nu leagă ligandul), în forma lor fosforilată, sunt capabili să lege fragmentul de ADN numit *estrogen responsive element* (ERE), să recruteze factori de transcripție, și să inducă expresia anumitor gene, şi în cele din urmă, un efect biologic de tip estrogen-like[84,85]. Cu alte cuvinte să mimeze acţiunea estrogenilor.

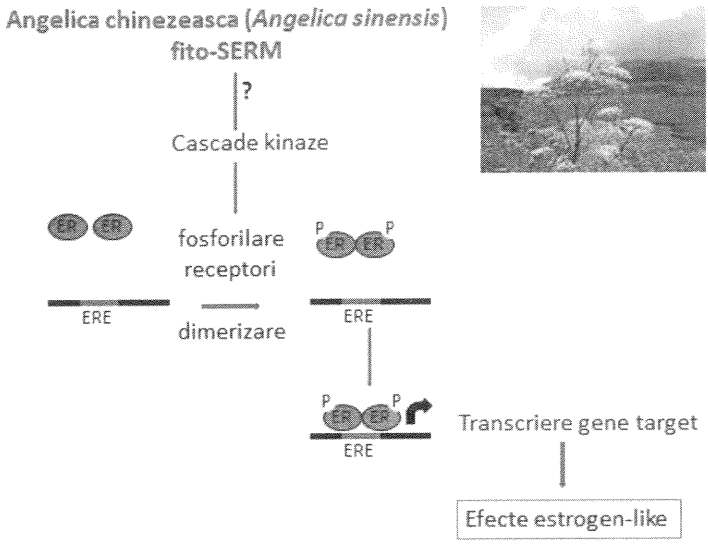
• Extractul vegetal ar putea conține liganzi care nu se leagă competitiv la ER, ci se leagă la un al doilea situs de legare.

STIAŢI CĂ?
SERM sunt nişte agenţi farmacologici care funcţionează ca liganzi ai ER sau intervin prin fosforilarea ER. In anumite tesuturi (ex. os, sistem CV) acţioneaza ca estrogeni, în alte tesuturi blochează funcţia estrogenilor (creier, sân) şi în uter acţionează combinat agonist/ antagonist.

SERM induc modificări conformaţionale distincte în receptor, care influenţează capacitatea lui de a interacţiona cu proteine coreglatoare, esenţiale pentru reglarea transcrierii genelor target.

Un alt exemplu, de data aceasta de SERD (selective estrogen receptor degrader) vegetal sau ERDR (estrogen receptor downregulator) vegetal este planta yam. Densitatea receptorilor estrogenici alfa (ERα) este supusă unui fenomen de down-regulation sub acţiunea extractului de yam sălbatic (studii *in vitro*), fenomen care a fost sugerat a fi benefic împotriva proliferării celulelor în carcinomul mamar uman[44].

Fig. V.5. Mecansimul de acţiune al angelicăi (SERM like)



Receptorii hormonali tiroidieni şi sensibilitatea ţintei

- *Plante medicinale care scad sensibilitatea ţintei în hipertiroidism.*
  Maackia amurensis, o plantă originară din Asia este folosită în medicina populară drept tratament al hipertiroidismului la femei. Extractul acestei plante a demonstrat o activitate de modulare a densităţii receptorilor hormonilor estrogeni şi tiroidieni *in vitro*[86].
- *Plante medicinale care cresc sensibilitatea ţintei în hipotiroidism.*
  Rozmarinul (*Rosmarinus officinalis*) şi salvia (*Salvia officinalis*) ameliorează sensibilitatea ţintei la hormonii tiroidieni[35]. Acest efect este mediat de acidul carnozic (o diterpenă polifenolică găsită în aceste două plante) care, la concentraţii mici, creşte expresia receptorilor retinoizi X (retinoid-X-receptors RXR)[87]. Răspunsul celular la hormonii tiroidieni survine după ce receptorii hormonilor tiroidieni (TR) se cuplează cu receptorii retinoizi X (RXR) într-un proces numit heterodimerizare. Această heterodimerizare permite legarea T3 la fragmentele ADN numite *T3 responsive elements* (TRE) ale genelor ţintă din interiorul ADN nuclear.
  Forskolina, un fitocompus din urzicuţă (*Coleus forskohlii*), de asemenea, creşte sensibilitatea ţintei prin creşterea de 2-3 ori a expresiei genelor receptorilor RXR/TR[35].

V.3. Exemple de strategii fitoterapeutice în diferite boli endocrine

Hipotiroidism
Ashwagandha este una dintre plantele de elecţie pentru tratamentul natural al hipotiroidismului, probabil datorită acțiunii sale pe mai multe niveluri ale axei hipotalamo- hipofizo-tiroidiene. Se poate adăuga formula Trikatu (piper negru, ghimbir, pippali în proporşiile 1:1:1), deoarece ajută la accelerarea metabolismului (efect catabolic sau de stimulare a proceselor de „ardere"); piperul negru a dovedit proprietăți de stimulator tiroidian.
Conform unor rapoarte ştiinţifice[1], în anumite cazuri clinice, dacă ashwagandha este adăugată la terapia de substituție cu hormoni tiroidieni, doza necesară de hormoni de substituție ar putea fi redusă și, de asemenea, timpul necesar pentru normalizarea nivelului TSH poate fi scăzut.

Exemplu de formula de stimulare a tiroidei pe bază de plante:
ashwagandha 3 părți (stimulator tiroidian), rozmarin 3 părți (sensibilizator al ţesuturilor ţintă), salvie (sensibilizator al ţesuturilor ţintă) 3 părți, Trikatu 1 parte (stimulare tiroidiana, efect de bioenhancer) - 1 g pulbere x 4 / zi

Hipertiroidism. Tulsi este o plantă de elecţie pentru tratamentul hipertiroidismului. Alte plante care pot fi utilizate sunt: cervana, talpa gâştei, păducel (ameliorează simptomele cardiace asociate hipertiroidismului), etc.

Noduli tiroidieni. Kancanar guggul este o formula polibotanică tradiţională considerate drept tratament de elecţie în Ayurveda pentru nodulii tiroidieni şi hipotiroidism[88,89].

Compoziţia formulei Kancanar guggul este următoarea:

1. Kancanar (*Bauhinia variegate*)	40 g
2. Triphala	24 g
5. Ghimbir (*Zingiber officinale*)	4 g
6. Piper negru (*Piper nigrum*)	4 g
7. Pippali (*Piper longum*)	4 g
8. Varuna (*Crataeva nurvala*)	4g
9. Cardamom (*Elettaria cardamomum*)	1 g
10. Scorţişoară (*Cinnamomum zeylanicum*)	1 g
11. Tejapata (*Cinnamomum tamala*)	1g
12. Guggul (*Commiphora wightii*)	83 g

Mod de administrare al Kancar guggul: 1. 3g pulbere/zi (adica 1g x 3/zi) cu apă fierbinte sau în ghee; 2. Se poate adăuga ghee (unt clarifiat) -cât încorporează

pulberea, astfel încât să rezulte o pastă groasă compactă- şi se rulează apoi pilule ca nişte sfere mici de aproximativ 0,5 cm diametru care se păstrează la frigider (nu pe perioade mari de timp!- se prepară imediat înaintea perioadei de administrare) într-un borcan de sticlă închis ermetic. Se iau 2-3 pilule pe zi.

Hipoestrogenism. Fitocrinele cel mai frecvent folosite pentru a restabili funcţiile optime ale estrogenilor (Atenție! Acest lucru poate implica sau nu restaurarea nivelului seric normal de estrogeni!) sunt: izoflavonele din soia (*Glycine max*), shatavari, *Pueraria* spp, trifoi roșu, cohoz negru, hamei, salvie, schizandra, angelica chinezească, o specie de coacăz american (*Vaccinium macrocarpon*), nirbrahmi (*Bacopa monieri*)[1,6].

Hipoprogesteronism. Fitocrinele **c**el mai frecvent folosite pentru a restabili funcţiile optime ale progesteronului (Atenție! Acest lucru poate implica sau nu restaurarea nivelului seric normal de progesteron!) sunt: lemnul lui Avram/vitex, peonia, yam sălbatic, bupleurum (*Bupleurum falcatum*), rehmania (*Rehmania glutinosa),* urzicuţa (*Coleus forskohlii*)şi compusul său (forskolin), passiflora (*Passiflora incarnata*)[6].

Hipotestosteronism/Hipogonadism masculin. Fitocrinele cel mai frecvent folosite pentru a restabili funcţiile optime ale testosteronului, ex. funcţia erectilă, libido-ul, neuroprotecţia, etc (Atenție! Acest lucru poate implica sau nu restaurarea nivelului seric normal de testosteron!) sunt: ashwagandha (*Withania somnifera*), damiana (*Turnera diffusa*), epimedium (*Epimedium sagittatum*), atmagupta (*Mucuna pruriens*), maca (*Lepidium meyenii*), colţii babei (*Tribulus terrestris)*, ginseng Siberian (*Eleutherococus senticosus*), cacao[1,6].
Preparatele gemoterapice indicate în hipogonadismul masculin sunt: mesteacăn pufos (*Betula pubescens*), frasin (*Fraxinus excelsior*), stejar (*Quercus pedunculata*)[25].

Hipertestosteronism. Fitocrinele **c**el mai frecvent folosite pentru a restabili funcţiile optime ale testosteronului (Atenție! Acest lucru poate implica sau nu restaurarea nivelului seric normal de testosteron!) sunt in general plante medicinale care manifestă activitate inhibitorie a enzimei 5α-testosteron reductaza şi sunt utile şi în tratamentul adenomului de prostată: saw palmetto sau palmierul pitic (*Serenoa repens*), tulsi (*Ocimum sanctum*), schinduf (*Trigonella foenum graecum*)[1,6]. Alte alegeri sunt: fenicul (*Foeniculum vulgare*), *Pygeum africanum*, urzici (*Urtica dioica*)[50], angelica chinezească (dong quai), trifoi roşu, măceşe[52], *Vitex negundo*[55], ghimpe, pufuliţă cu flori mici, urzică moartă albă.

Sindromul ovarelor polichistice (PCOS polycystic ovary syndrome). Lemnul dulce, schinduful, vitexul, black cohosh, colţii babei (*Tribulus terrestris*), *Paeonia lactiflora* şi *Cinnamomum cassia* au dovedit beneficii în cazul pacientelor cu PCOS, prin următoarele mecanisme: scăderea nivelului seric al hormonului luteinizant (LH), prolactinei, insulinei şi testosteronului[11].
Ashwagandha, care are un efect de sensibilizare la insulină[90] şi o acţiune anti-inflamatorie, ar putea ameliora de asemenea această boală, fiind binecunoscut faptul că rezistenţa la insulină face parte din substratul acestei boli (hiperinsulinemia este responsabilă pentru creşterea sintezei de testosteron in celulele techa din ovare şi supresia sinzei de SHBG-*sex hormone binding globulin*- în ficat). Ashwagandha are, de asemenea, activitate modulatorie asupra axului hipotalamo-hipofizo-ovarian, normalizînd descărcările cu frecvenţă prea mare de GnRH (responsabile pentru creşterea nivelului de LH şi a raportului LH/FSH).
Un studiu clinic realizat la Universitatea din Colombo, Rajagiriya, Sri Lanka pe un lot de femei cu PCOS a revelat eficienţa terapeutică a unui amestec de shatavari (*Asparagus racemosus*), shatapushpa (*Peucedanum graveloens*) şi guduchi (*Tinospora cordifolia*) administrat 5 g pulbere de 2 ori pe zi (ameliorare clinică şi normalizarea raportului LH/HSH)[91]. Autorii menţionează printre acţiunile plantelor shatavari şi shatapushpa pe cea de maturizare foliculară şi echilibrare hormonală.

Întârzierea menarhei şi tulburări menstruale la pubertate
Se aleg remedii vegetale din următoarea listă: shatavari, coada şoricelului, salvie, preparat gemoterapic din muguri de mesteacăn pufos (*Betula pubescens*), preparat gemoterapic de porumbar (*Prunus spinosa*).

Sindromul premenstrual
Prezentăm câteva exemple de formule polibotanice, care ar putea fi recomandate pentru ameliorarea sindromului premenstrual.
Formula 1: creţişoară (*Alchemila vulgaris*) 3 părţi, urzică moartă albă (*Lamium album*) 3 părţi, traista ciobanului 1 parte, păpădie 1 parte, zmeur 1 parte, schinduf 1 parte- 1gram pulbere x 4 /zi sau infuzie din 1 lingură la 200 ml apă x 2-3/zi
Formula 2: vitex 3 părţi (efect antiprolactină), angelica (SERM) 1 parte, tulsi 3 părţi (adaptogen), Trikatu 1 parte (bioenhancer)- 0.5-1 gram pulbere x 4/zi

Tulburările asociate menopauzei.
Femeile la menopauză, care au un uter sănătos şi care iau tratament hormonal pentru a trata simptomele associate unei insuficienţe ovariane, trebuie să ia o combinaţie de estrogeni si progestine, acelaşi principiu fiind aplicat şi în cazul fitoterapiei cu fitoestrogeni şi fitoprogestine[46]. Utilizarea plantelor medicinale

care prezintă doar activitate fitoestrogenică, fără a avea şi activitate fitoprogesteronică, ar putea creste riscul de a dezvolta cancer endometrial, similar estrogenului alopat administrat singur[92].
Exemplu de formula polibotanică indicată în menopauză:
Shatavari 6 părți (fitoestrogen), vitex 3 părți (fitoprogesteron), Tulsi 2 părți (adaptogen), pippali 1 parte (bioamplificator) – 0.5 gram de pulbere x 4 / zi

Important! În cazul femeilor, administrarea preparatelor pe bază de plante medicinale care conţin fitohormoni se întrerupe pe toată perioada sângerării menstruale. Deasemenea preparatele fitoestrogenice trebuie administrate corespunzător fazelor ciclului menstrual. Ca linie generală, se urmăreşte reproducerea şi susţinerea dinamicii fiziologice a hormonilor sexuali, ex. în perioada preovulatorie se vor administra predominant plante estrogen-like, tonice Yin, în perioada postovulatorie, predominant plante progesteron-like, tonice Yang, cu menţiunea că această regulă trebuie adaptată la patternul seric hormonal individual şi la patologiile asociate pacientei în cauză.

V.4. Plante medicinale şi bolile metabolice

V.4.1. Diabetul zaharat

Frecvenţa diabetului a crescut dramatic pretutindeni în lume în ultimii ani, fiind cea mai răspîndită afecţiune metabolică. Se estimează că numărul de subiecţi diabetici din lume ar putea junge la 366 milioane în anul 2030[93].
Un review sistematic sugerează că plantele care demonstrează potenţial hipoglicemiant aparţin în principal familiilor *Leguminoseae, Lamiaceae, Liliaceae, Cucurbitaceae, Asteraceae, Moraceae, Rosaceae and Araliaceae*, şi că printre cele mai eficiente plante medicinale se numără *Gymnema sylvestre, Citrullus colocynthis,* schinduful, castravetele amar, usturoiul şi *Ficus bengalensis*[94]. Activitatea antidiabetică a acestor plante se pare că este în principal atribuită prezenţei polifenolilor, flavonoidelor, terpenoidelor, cumarinelor. Câţiva dintre aceşti fitocompuşi au manifestat o activitate insulinomimetică şi antidiabetică mai puternică decât medicamentele hipoglicemiante convenţionale[94].

- **Castravete amar *(Momordica charantia)***

Castravetele amar are activitate antidiabetică prin multiple mecanisme:

- activitate citoprotectoare asupra celulelor β-pancreatice
- creşterea secreţiei de insulină
- amplificarea sensibilităţii la insulină
- inhibarea absorbției glucozei prin inhibarea glucozidazei și dizaharidazelor intestinale

- îmbunătăţirea transportului glucozei în celule, transportului acizilor graşi în mitocondrii

Se presupune că efectele metabolice şi antidiabetice ale castravetelui amar sunt mediate de tiroxină şi proteinkinaza AMP-dependentă, deoarece planta stimulează sinteza şi eliberarea de hormoni tiroidieni, adiponectină şi creşte activitatea proteinkinazei AMP-dependente[97].

Tabel V.3. Plante medicinale cu proprietăţi antidiabetice

Mecanism	*Plante medicinale*
Creşterea secreţiei de insulină	castravete amar(saponine)[95], schinduf (4-hidroxi-izoleucină)[96]
Creşterea sensibilităţii la insulină	castravete amar[97], schinduf (trigonelina)[98], ashwagandha[90]
Efect insulin-like	*Bougainvillea spectabilis* (pinitol)[99]
Citoprotectoare, regenerative, sau antiapoptotice pe celulele β pancreatice	castravete amar[97], turmeric, amalaki, guduchi[100]
Scădereaabsorpţiei glucozei	castravete amar[97], gudmar[101], tărătcuţă indiană[1]
Accelararea oxidării glucozei şi lipidelor	tărtăcuţă indiană[102], castravete amar[97], saschiu de Madagascar[103]

- **Schinduf (*Trigonella foenum-graecum*)**

Într-o meta-analiză a studiilor clinice umane disponibile, ingestia seminţelor de schinduf a demonstrat capacitatea de a induce o reducere semnificativă a glicemiei a jeune, a glicemiei postprandiale (la 2 h) şi a nivelului hemoglobinei glicozilate HbA1[104].

- **Gudmar (*Gymnema sylvestre*)**

Gymnema sylvestre are proprietăţi antidiabetice şi antiobezitate prin mai multe mecanisme: inhibă absorbţia glucozei, previne acumularea de trigliceride în muşchi şi ficat, scade acumularea de acizi graşi în circulaţie, scade greutatea corporală[101]. Unul dintre principalii compuşi biologic activ este acidul gimnemic.

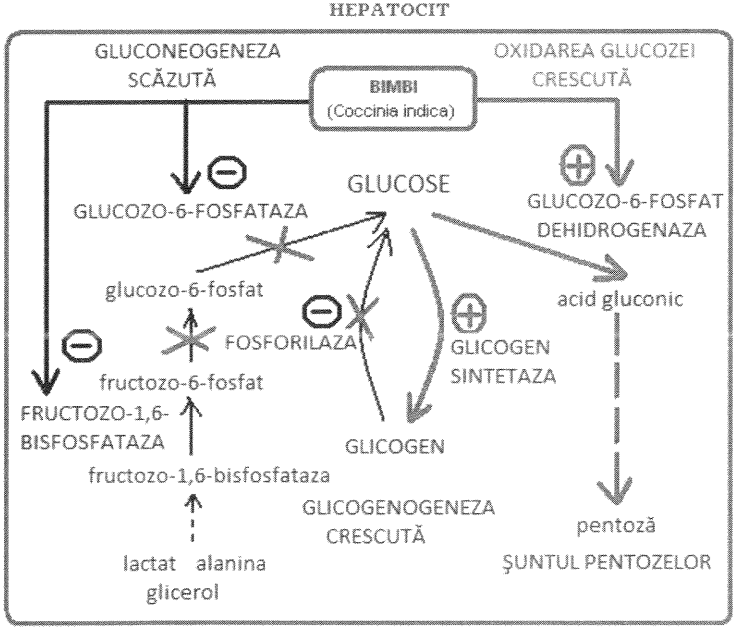
- **Tărtăcuţa indiană sau bimbi (*Coccinia indica*)**

Tărtăcuţa indiană sau bimbi (hindi) este o plantă medicinală utilizată tradiţional pe scară largă în regiunea asiatică pentru proprietăţile sale antidiabetice. Dr. S. Mukherjee (India) a fost primul om de ştiinţă care a studiat efectul ei hipoglicemiant la animalele cu diabet zaharat, rezultatele fiind publicate in Journal of Science în 1925.

Se presupune că ar avea unul dintre efectele cele mai puternice hipoglicemiante dintre toate plantele care au fost studiate științific în întreaga lume. Printre cele 30 de plante hipoglicemiante testate pentru activitatea lor farmacologică la șobolani cu diabet indus de alloxan, bimbi avut cel mai puternic efect de scădere a glucozei în sânge[105]. De asemenea, o analiză sistematică a plantelor si suplimentelor alimentare folosite pentru controlul glicemic in diabet, bimbi și ginsengul american au prezentat cele mai bune evidențe științifice, culese din studii randomizate controlate, având un design în mod corespunzător proiectat[106].

Bimbi sau tărtăcuța indiană influențează pozitiv nu numai absorbția intestinală a glucozei, dar, de asemenea, metabolismul glucozei hepatice: accelerează procesul de oxidare a glucozei în calea pentozo-fosfaților și scade gluconeogeneza hepatică[102].

Fig. V.6. Influenţa tărtăcuţei indiene (*Coccinia indica*) asupra metabolismului glucozei în ficat (adaptat după Singh şi Gîlcă, 2010)[1]



V.4.2. Obezitatea

În funcție de contextul clinic și dezechilibrul specific al pacienților, diferite plante medicinale sunt utile:

- Piper negru, pippali, ginger- au activitate stimulentă digestivă, cresc procesele catabolice generale și ajută "arderea" grăsimilor excesiv stocate în țesutul adipos.
- Tulsi și ashwagandha- au o activitate adaptogenă, care reduce stresul implicat în patogeneza obezității. Tulsi și ashwagandha echilibrează nivelul sangvin al corticosteroizilor[57,107], și blochează o verigă din lanțul patogenic al obezității. De asemenea, studiile preclinice au arătat că rădăcina de ashwagandha crește sensibilitatea la insulină[90].
- Semințele de in, semințele de psyllium reduc absorbția glucozei și lipidelor, produc sațietate precoce. O evoluție a stării cardiovasculare mai puțin agresivă la pacienții obezi care au primit un supliment de semințe de in a fost sugerată drept o posibilă consecință, ca urmare a impactului pozitiv asupra markerilor inflamației și coagulării[108].
- Ceaiul verde (*Camellia sinensis*) are un rol important in metabolismul grăsimilor: reduce aportul alimentar, întrerupe emulsionarea și absorbția lipidelor, suprimă adipogeneza și sinteza lipidelor, crește consumul de energie prin termogeneză, amplifică oxidarea grăsimilor și excreția lipidelor prin fecale[109,110]
- Garcinia (*Garcinia Cambogia*)- pielița fructelor- induce un aport redus de alimente și a crescut oxidarea grăsimilor, simultan cu reducerea sintezei de novo a lipidelor. Compusul principal biologic active este (-) acidul hidroxicitric și mediază aceste efecte prin reglarea nivelului de serotonină cu rol important în instalarea sațietății, și prin inhibarea adenozin-trifosfat citrat liazei, enzima catalizatoare a procesului de conversie a citratului la acetil-coenzima A, proces care joacă un rol cheie în sinteza acizilor grași, colesterolului și trigliceridelor[111].
- Altele: *Achyranthus aspera, Emblica officinalis, Terminalia arjuna*

Diverși fitocompuși, cum ar fi escinele, perennisozidele, dioscina, gracilina, etc., și extracte de plante, cum ar fi cele din *Nelumbo nucifera, Panax japonicas, Cichorium intybus, Cyperus rotundus, Paeonia suffruticosa*, etc., au fost folosite cu success în diferite studii științifice pentru tratamentul obezității[112].

V.5. Materia Medica

Patologia endocrinologică în care plantele medicinale sunt cel mai frecvent utilizate este reprezentată de tulburările hormonale sexuale și tiroidiene.

Plantele medicinale care sunt cel mai frecvent folosite pentru tulburările hormonale sunt:

- ***Fitoterapia vestică*** (plante recomandate de către Comisia Germană E): lemnul lui Avram/vitex (utilizat în principal pentru sindromul premenstrual și simptomele menopauzei), rizomi de cohosh negru (utilizat în principal pentru sindromul premenstrual), cervana (utilizată pentru hipertiroidie usoara), coada racului (utilizată pentru tulburări dismenoreice ușoare), coada șoricelului (utilizată pentru ameliorarea dismenoreei primare și condiții spastice dureroase pelvine), saw palmetto (folosită pentru stări hiperandrogenice).
- ***Ayurveda***: shatavari (utilizată pentru infertilitate, amenoree, deficit de lactație, insuficienta ovariană, tulburări hormonale feminine), ashwagandha (folosită pentru hipotiroidism, reglarea unității hipotalmo-hipofizare, tulburări hormonale sexuale masculine)
- ***Medicina Tradițională Chineză***: ginseng (pentru infertilitate de sex masculin, impotență), Peonia lactiflora (pentru tratamentul PCOS, hiperprolactinemie, endometrioză, insuficiență ovariană, exces de androgeni), lemn dulce chinezesc (pentru creșterea fertilității), iarba țapului (*Epimedium grandiflorum*, pentru ameliorarea funcției erectile și a libidoului)

Vom detalia descrierile și utilizarea fitoterapeutică a următoarelor plante: lemnul lui Avram/ vitex, shatavari și ginseng

V.5.1. Lemnul lui Avram (Vitex agnus castus, fam. Verbenaceae)

Lemnul lui Avram (*Vitex agnus castus*) este originar din bazinul mediteranean.
Părți folosite: tulpină, frunze, fructe
Compoziție: ulei volatil, glicozide iridoide (agnuzida, aucubina), derivați ai unor diterpene biciclice.

Ce afirmă știința modernă despre lemnul lui Avram

- *Inhibarea prolactinei* datorită acțiunii dopaminergice bazată pe stimularea selectivă a receptorilor dopaminergici tip D2
  Indicații potențiale: tulburări sau simptome asociate hiperprolactinemiei, tumefierea sânilor în sindromul premenstrual asociat cu o hiperprolactinemie latentă, oligo-/amenoree secundară din cauza stresului, tulburări hormonale sexuale feminine induse de stres, menstruație neregulată

Tumefierea dureroasă a sânilor din cadrul sindromului premenstrual sau mastodinia este probabil, datorată unei hiperprolactinemii latente. Femeile secretă cantități mai mari decât cele fiziologice de prolactină, ca răspuns la stres

și în timpul fazelor de somn profund, care par să stimuleze glanda mamară[113]. Studiile clinice umane au demonstrat că lemnul lui Avram este eficient în reducerea hiperprolactinemiei și a secreției de prolactină stimulată de TRH[114], astfel fiind folositor în tratamentul mastodiniei și al unor cazuri de amenoree secundară[115].
Ar putea fi supranumită „bromcriptină vegetală", întrucât are un mecanism de acțiune similar și un efect echivalent cu cel al bromcriptinei[11].

- *Efect progesteron-like* probabil prin acțiune directă asupra hipofizei cu stimularea secreției de LH și scăderea secreției de FSH
  Indicații potențiale: insuficiența corpului galben, infertilitate datorată insuficienței luteale

Studiile clinice umane au demostrat că lemnul lui Avram este efficient în normalizarea unei faze luteale scurtate, crescând mai ales concentrația de progesteron de la mijlocul fazei luteale, dar și pe cea de 17β-estradiol[116]. Acest efect ar putea servi pentru a promova progesteronul, în cazurile de exces relativ al estrogenilor față de progesteron.

- *Efect antidepresiv*

Lemnul lui Avram diminuează simptomele psihologice din cadrul sindromului premenstrual (tulburare disforică premenstruală), având o eficienţă similară cu Fluoxetina, un inhibitor selectiv al recaptării serotoninei[117].

- *Efect anti-acnee*[118]
- *Efect anti-migrenos*

Lemnul lui Avram influenţează pozitiv frecvenţa şi durata crizelor migrenoase la femeile premenstruale[119].

- *Benefic pentru prostată (nu există însă evidențe ştiinţifice suficiente)*

Extractul din lemnul lui Avram a inhibat proliferarea şi a avut efect pro-apoptotic în cazul celulelor epiteliale prostatice umane (*in vitro*). În consecinţă, cercetătorii au sugerat că lemnul lui Avram ar putea fi util pentru prevenirea şi/sau tratamentul hipertrofiei benigne prostatice şi a cancerului prostatic[120].
Dozaj. 30-40 mg extract uscat/zi
Reacţii adverse. Nu există studii toxicologice publicate despre preparatele de lemnul lui Avram. Datele din literatura de specialitate indică faptul că reacțiile adverse în urma tratamentului cu lemnul lui Avram sunt ușoare și reversibile, cele mai frecvente fiind greaţă, dureri de cap, tulburări gastro-intestinale, tulburări menstruale, acnee, prurit și rash eritematos[118].
Precauţii. Lemnul lui Avram trebuie evitat în cursul gravidității şi lactaţiei.
Interacţiuni medicamentoase. Teoretic, lemnul lui Avram ar putea interfera cu antagonisşii dopaminergici.

Ce afirmă tradiţia despre lemnul lui Avram

Acum 2000 de ani, Dioscorides, medic grec antic, a menționat virtuţile medicinale ale lemnului lui Avram, explicând că numele său latin, care înseamnă „miel cast", se referă la proprietatea anafrodiziacă a semințelor acestei plante. Un alt nume popular al plantei este „piperul călugărului", şi provine de la utilizarea sa tradițională de către călugării medievali ca ajutor în menținerea jurământului lor de castitate. Pliniu cel Bătrân a raportat, de asemenea, utilizarea lemnului lui Avram de către femei pentru " a-şi diminua căldura pasiunii" în timpul unui festival numit Thesmophoria, atunci când ar fi trebuit să menţină o perioadă de abstinenţă sexuală (să rămână „ritual curate").

Se crede că lemnul lui Avram este o plantă tonică pentru ambele sisteme de reproducere masculin și feminin.

V.5.2. Shatavari (Asparagus racemosus, fam. Asparagaceae)

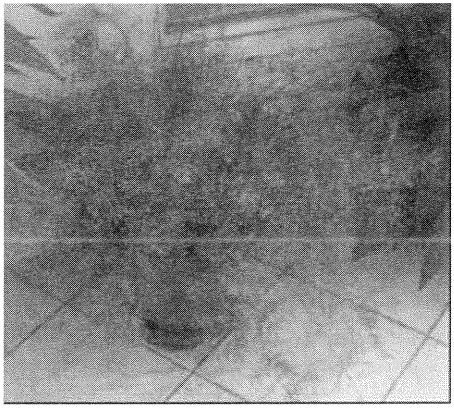
Shatavari este considerată cea mai importantă plantă medicinală pentru cultivarea stării de sănătate a sistemului reproducător feminin din Ayurveda.

Părţi folosite: rădăcina

Compoziţie. Shatavari conţine izoflavone, flavonoide (kaempferol), saponine steroidice (shatavarine I-IV) şi sapogenine, mulţi dintre aceşti compuşi având activităţi estrogen-like.

Ce spune ştiinţa modernă despre shatavari.

Shatavari are următoarele activităţi farmacologice, evidențiate în studii clinice umane:

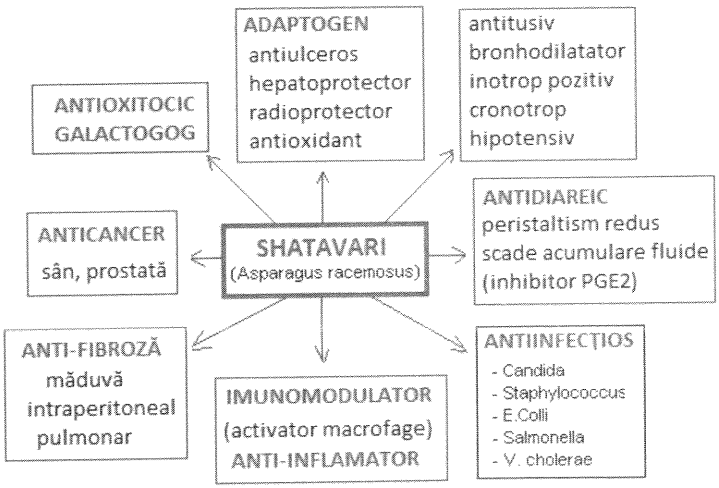


- *echilibrant hormonal feminin*
  - reduce sângerarea menstruală şi tulburările associate meopauzei (depresie psihomentală, edeme, hipertensiune)[1]
- *efect galactogog*
  - creşte lactaţia şi nivelul seric al prolactinei la femeile cu hipogalactie[121–123]. Shatavari pare să acționeze prin antagonizarea efectelor dopaminei, nu la nivelul sistemului nervos central, ci în afara barierei hematoencefalice (probabil la nivel hipofizar). Este interesant de observat în acest context, că metoclopramidul, un antagonist al dopaminei cu penetrare slabă

prin bariera hemato-encefalică, folosit drept element de comparaţie pentru shatavari, de asemenea, produce creșterea nivelului de prolactină și galactoree consecutivă[1].

- *reduce timpul de golire al stomacului (efect antiemetic)*
  - acţiune comparabilă cu cea a metoclopramidului, un antagonist de dopamină[124]; astfel, este justificată folosirea shatavari pentru ameliorarea dispepsiei în Ayurveda.
- *activitate anti-ulceroasă*[125]
  - ameliorarea durerii, senzaţiei de arsură (pirozis), alte simptome digestive datorate ulcerului duodenal, vărăsturi, eructaţii acre
  - scade volumul de suc gastric, aciditatea gastrică, activitatea peptică, în timp ce mucusul gastric este crescut
- *efect echilibrant asupra greutăţii corporale*
  - are un effect blând diuretic, folositor pentru a reduce supraponderabilitatea, când aceasta este asociată cu retenție lichidiană (datorată sindromului premenstrual, menopauzei), şi simultan are şi un fecet tonic nutritiv, care ajută persoanele subponderale să câştige în greutate

Fig. V. Activităţile farmacologice ale plantei shatavari[1]



Alte activităţi farmacologice manifestate de shatavari în studii *in vitro* sau în studii animale:

- efect relaxant uterin, datorat activităţii antiocitocice manifestate de către shatavarina I şi asparagamina A[126]

- activităţi imunomodulatoare, mieloprotectoare şi antisclerogenă[127–130].
  - creşterea producerii de TNF
  - modularea activităţii macrofagelor
  - protector împotriva fibrozei pulmonare via activitate modulatorie asupra macrofagelor
  - prevenirea leucopeniei produsă de ciclofosfamidă
  - puternică activitate imunostimulantă, comparabilă cu cea a litiului şi glucanului
- activitate anti-inflamatorie
- activitate antimicrobiană
  - activitate antimicrobiană semnificativă *in vitro* împotriva E.Coli, Salmonella typhimurium and Vibrio cholerae[131]
  - efect anti-mătreaţă[132]
- activitate adaptogenă
  - protector împotriva unor variaţi agenţi stresori biologici, fizici şi chimici. Shatavari reversează efectele cisplantin-ei asupra golirii gastrice şi hipermotilităţii intestinale[133].
  - activitate modulatorie asupra axului hipotalamo-hipofizo-suprarenalian şi asupra sistemelor cerebrale monoaminergice[134]
- activitate anti-ulceroasă[135,136]
  - scade volumul secreţiilor gastrice, conţinutul de pepsină şi acid clorhidric (reduce răspunsul celulelor gastrice parietale la secretagoge)
  - creşte secreţia de mucină-bicarbonat
  - creşte durata vieţii celulelor mucoasei gastrice (efect citoprotector)
- activitate hepatoprotectoare[137]
  - reduce nivelurile crescute de ALAT, ASAT, ALP în hepatita toxică
- efecte anti-tusiv şi bronhodilatator[138]
- activitate anti-cancer şi de reducere a reacţiilor adverse asociate medicaţiei anticancer [139,140]
  - lag in dezvoltarea tumorilor solide
  - protector împotriva mielosupresiei induse de medicamentele citotoxice
  - inhibarea carcinogenezei mamare indusă de diferiţi carcinogeni
  - creşte rezistenţa epiteliului mamar la acţiunea carcinogenilor
- activitate radioprotectoare şi antioxidantă[141]
- potenţial anti-diareic[131,142]
  - previne diareea indusă de ulei de ricin
  - reduce acumularea de fluide intestinale (enteropooling)

- reduce motilitatea intestinală fără să afecteze mişcările peristaltice (printr-un mecanism de acţiune colinergic)
- activitate antimicrobiană împotriva agenţilor patogeni care determină diaree şi gastroenterită

- efect inotrop pozitiv, cronotrop şi hipotensiv
- anxiolitic[143]
- anti-urolitiazic[144]

Dozaj: 1-6 grame rădăcină pe zi

Precauţii

Unii fitocompuşi (de exemplu isoflavonele, sapogeninele steroidiene) pentru a fi funcţiona ca fitohormoni trebuie să fie activați de către bacteriile intestinale, prin biotransformarea lor în alți compuși,. De exemplu, diosgenina este transformată în smilagenină de către flora intestinală.

Antibioticele distrug flora intestinală şi scad conversia izoflavonelor în intestin. Prin urmare, eficacitatea plantelor care conțin precursuri de fitoestrogeni poate fi mai mică decât cea așteptată, în cazul în care sunt utilizate simultan cu antibiotice, sau dacă pacienta/pacientul are deja o disbioză intestinală, situație foarte frecventă în societatea modernă (datorită folosirii excesive a antibioticelor, consumului mare de carbohidraţi, etc).

Există de asemenea, o anumită variație interindividuală şi intraindividuală a capacității de a metaboliza/activa fitoestrogenii. De exemplu, numai 30% dintre oamenii sunt capabili de a converti daizenina la equol, care este un compus estrogenic potențial mai puternic decât precursor lui[145].

Prin urmare, medicul trebuie să ia în considerare capacitatea de reacție specifică a fiecărui pacient, atunci când prescrie plante care conțin fitoestrogeni. Unii pacienții de sex feminin s-ar putea plânge de sâni umflaţi, scurtarea perioadei dintre două menstruații, senzație de congestie pelvină, etc. după administrarea shatavari, simptome care dispar de regulă imediat după încetarea tratamentului. În aceste cazuri, shatavari trebuie prescris numai în timpul fazei pre-ovulatorii, pentru maxim 10-15 de zile, sau până când apare primul semn de disconfort.

Plantele care conțin fitoestrogeni nu trebuie prescrise la pacienţii care au primit terapie anti-estrogenică (de exemplu, tamoxifen), deoarece acestea pot interfera cu mecanismul de acţiune al medicamentelor.

Ce afirmă ştiinţa tradiţională despre shatavari

Gust: dulce, amar

Calități: rece, greu, onctuos. Deoarece Shatavari este o planta „rece" (*shita vyria*), calmează simptomele „calde", de exemplu, senzațiile de arsură, febra, simptomele reactive ale menopauzei, cum ar fi bufeurile.

Activități etnofarmacologice: tonic, afrodisiac, galatogog, emolient, antispastic, analgezic, agent răcoritor, diuretic (acţiune uşoară), antiacid, astringent pentru intestine (constipant), expectorant, promoveaza esența vitală (*ojas*) și puterea/vitalitatea, elimină umorile biliară și reumatică, crește secreția de fluide seminale, promovează intelectul (*medhya*), remediu cardiac (*hridya*), promovează vederea

Indicaţii: afecţiuni ginecologice (de exemplu, dismenoree, leucoree, infertilitate, sindromul post-menopauză, amenințare de avort, sindromul premenstrual, menstruatie neregulată şi dureroasă, probleme ale adolescenţei înainte de menarhă, probleme legate de naștere, sângerări postpartum), poliurie, febra cronică, sindrom de căldură internă, gonoree, boli inflamatorii, boli ale sistemului nervos (de exemplu epilepsie, hemiplegie), boli de sânge și ale ochilor, boli gastro-intestinale (dispepsie bilioasă, diaree, spasme stomacale, hiperaciditate, ulcer peptic), greață provocată de sarcină, afecţiuni ale gâtului, tuberculoza, vedere nocturnă slabă, glaucom, boli ale ficatului și rinichilor, litiază biliară, tumori, dizenterie, umflături, hernie, prolaps uterin, osteoporoza; uz extern pentru reumatism, hemiplegie, strictura uretrei

Comentarii. În Ayurveda, shatavari a fost descrisă ca fiind sigură pentru utilizarea pe termen lung, chiar și în timpul sarcinii și lactaţiei, dacă e dozată corect[146].

•Ce afirmă medicina integrativă despre shatavari

Femeile care au suferit histerectomie și/sau ovariectomie pot beneficia de shatavari, care îmbunătățește starea lor hormonală și cea globală.

Shatavari, deşi bogată în fitoestrogeni, poate fi de asemenea utilizată la bărbaţi, în special pentru îmbunătățirea tulburărilor de spermatogeneză. În celebrul tratat de Ayurveda Charaka Samhita, este menţionată printre primele 10 plante medicinale cu activitate spermatopoetică.

Există o credință greșită că estrogenul este "rău" pentru funcţia sexuală masculină: estrogenul este mai mult decât un hormon "feminin". În circumstanțe specifice acționează ca un hormon masculin, fiind de fapt foarte important în reproducere la sexul masculin!

Estrogenul este sintetizat în testicul, începând cu perioada fetală, de-a lungul întreagii perioade de maturitate, în cel puțin trei tipuri de celule diferite: celule Leydig, celule Sertoli, celulele germinative, precum și în epiteliului seminifer și are un rol esențial în dezvoltarea (de exemplu coborârea testiculelor) și funcția sistemului reproducător masculin (ex. spermatogeneza).

Inhibarea biosintezei estrogenului la animale mascule a dus la anomalii de spermatogeneză și reducerea comportamentului copulator la vârsta adultă. La aceste animale, fitoestrogenii dietetici (soia) au putut preveni parţial tulburările spermatogenezei, au contribuit la menţinerea funcţiei celulelor Sertoli, şi au blocat creșterea FSH[147].

Receptorul de estrogen beta (ERβ), care este puternic exprimat în prostată și testicul, mediază efectele fiziologice ale estrogenilor asupra acestor țesuturi. Studii realizate la animale au arătat că doze mici de estrogen pot acționa direct pe tubii seminiferi pentru a accelera spermatogeneza în cazul hipofuncției gonadale[148]. Prin urmare, consumul moderat și intermitent al fitoestrogenilor alimentari ar putea avea un rol benefic asupra testiculelor, în special la subiecții de sex masculin cu hipogonadism.

V.5.3. Ginseng (Panax ginseng, fam.Araliacea)

Părți folosite: rădăcină
Compoziție: rădăcina- ginsenozide (sau panaxozide), polizaharide, peptide, alcooli poliacetilenici, acizi grași, o saponină (panaxina), ulei volatile, fitosteroli, vitaminele B1 și B2, răşini, mucilagii, amidon[149]

Ce afirmă ştiinţa modernă despre ginseng
Activitățile farmacologice ale ginsengului care au fost confirmate în studii clinice umane sunt următoarele[150,151]:

- activitate anti-diabetică (reduce glicemia)
- efecte benefice asupra sistemului imun
- activitate anti-ageing
- activitate neuroreglatoare, creşterea performanțelor cognitive, potențial util în boli neurodegenerative
- activitate antiulceroasă, grăbeşte vindecarea rănilor
- activitate anti-cancer (scade semnificativ riscul de cancer, acest efect nefiind organo-specific)[152]
- creşte capacitatea de efort, calitatea vieții şi a somnului la persoanele sănătoase
- ameliorează funcția erectilă

Alte activități farmacologice manifestate de ginseng *in vitro* sau în studii animale sunt:

- inhibarea melanogenezei

Ce afirmă ştiinţa tradiţională despre ginseng
Ginsengul este nativ din China și Coreea, și a fost folosit de mii de ani ca un tonic puternic al Qi-ului, splinei și plămânilor. Adevărata rădăcină de ginseng este rară, și este considerată de către chinezi drept un panaceu prețios datorită asemănării sale cu formă umană. MTC susține că ginsengul calmează mintea, inima, generează fluide, și potolește setea[153].

Gust: dulceag la început, apoi uşor amărui
Calităţi: cald
Afinitatea faţă de meridiane: Splină-Pancreas, Plămâni
Activităţi etnofarmacologice: tonic general, creşte stamina, imunostimulant, ameliorează performanţele mentale şi fizice
Indicaţii: deficit de Qi (m.a. în perioadele de convalescenţă după boli, disfuncţii erectile, neurastenie), afectarea Qi-ului Plămânilor (astm bronşic), simptome asociate menopauzei, afectarea Fluidelor cu sete (diabet zaharat), neliniştе-agitaţie, palpitaţii, insomnia cu vise excesive, frici, memorie redusă
Dozaj: 5-10 grame în decoct, 1-2 grame pulbere x 2-3/zi
Reacţii adverse: supradozarea poate produce insomnie, depresie, şi diverse tulburări nervoase
Precauţii: Ginsengul nu ar trebui administrat în bolile „fierbinţi" (asociate cu exces de Foc, Căldură patogenă). Reţinerea de la ceaiul negru, cafea şi suplimente pe bază de fier este esenţială în cursul terapiei cu ginseng[154].
Planta autentică, fiind foarte rară, este scumpă şi adeseaori sunt comercializate alte rădăcini de plante chinezeşti sub numele de ginseng.

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL V

[1] N. Singh, M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Into the Ancient Ayurveda, 11.N. Singh and M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2010.
[2] V. Istudor, Farmacognozie, Fitochimie, Fitoterapie, Vol II, Editura Medicala, Bucuresti, 2001.
[3] H. Neuman, J.W. Debelius, R. Knight, O. Koren, FEMS Microbiol. Rev. 39 (2015) 509–521.
[4] J.M. Ridlon, S. Ikegawa, J.M.P. Alves, B. Zhou, A. Kobayashi, T. Iida, K. Mitamura, G. Tanabe, M. Serrano, A. De Guzman, P. Cooper, G.A. Buck, P.B. Hylemon, J. Lipid Res. 54 (2013) 2437–2449.
[5] R.L. Jenkins, E.M. Wilson, R.A. Angus, W.M. Howell, M. Kirk, R. Moore, M. Nance, A. Brown, Environ. Health Perspect. 112 (2004) 1508–1511.
[6] J.J. Collins, Nutr. Douglas Lab. (2006).
[7] S. Mohammad-Alizadeh-Charandabi, M. Shahnazi, J. Nahaee, S. Bayatipayan, Chin. Med. 8 (2013) 20.
[8] S. Xi, E. Liske, S. Wang, J. Liu, Z. Zhang, L. Geng, L. Hu, C. Jiao, S. Zheng, H.-H.H. Zepelin, W. Bai, Evid. Based. Complement. Alternat. Med. 2014 (2014) 717686.
[9] D. Seidlova-Wuttke, O. Hesse, H. Jarry, V. Christoffel, B. Spengler, T. Becker, W. Wuttke, Eur. J. Endocrinol. 149 (2003) 351–362.
[10] H.H. Kamel, Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 168 (2013) 60–63.
[11] S. Arentz, J.A. Abbott, C.A. Smith, A. Bensoussan, BMC Complement. Altern. Med. 14 (2014) 511.
[12] Fertil. Steril. 86 (2006) S187–93.
[13] A.Y. Shahin, S.A. Mohammed, Gynecol. Endocrinol. 30 (2014) 505–510.

[14] S. Milanov, A. Maleeva, M. Tashkov, Tribestan Effect on the Concentration of Some Hormones in the Serum of Healthy Subjects, 1981.
[15] P. Tabakova, M. Dimitrov, B. Tashkov, Clinical Studies on the Preparation Tribestan in Women with Endocrine Infertility or Menopausal Syndrome, 1st Obstetrical and Gynecological Hospital, Sofia, Bulgaria, 1984.
[16] E.B. Kilicdag, E. Tarim, T. Bagis, S. Erkanli, E. Aslan, K. Ozsahin, E. Kuscu, Int. J. Gynaecol. Obstet. 85 (2004) 292–293.
[17] I. Gerhard, A. Patek, B. Monga, A. Blank, C. Gorkow, Forschende Komplementärmedizin/Res Compl Med 5 (1998) 272–278.
[18] L.L. Murphy, T.J.-F. Lee, Ann. N. Y. Acad. Sci. 962 (2002) 372–377.
[19] K. Takahashi, M. Kitao, Int. J. Fertil. Menopausal Stud. 39 (1994) 69–76.
[20] P. Grant, Phytother. Res. 24 (2010) 186–188.
[21] M. Akdogan, M.N. Tamer, E. Cure, M.C. Cure, B.K. Koroglu, N. Delibas, Phytother. Res. 21 (2007) 444–447.
[22] D. Armanini, M.J. Mattarello, C. Fiore, G. Bonanni, C. Scaroni, P. Sartorato, M. Palermo, Steroids 69 (2004) 763–766.
[23] T. Takeuchi, O. Nishii, T. Okamura, T. Yaginuma, Am. J. Chin. Med. 17 (1989) 35–44.
[24] J.C. Lee, S.C. Pak, S.H. Lee, S.C. Lim, Y.H. Bai, C.S. Jin, J.S. Kim, C.S. Na, C.S. Bae, K.S. Oh, B.C. Choi, Am. J. Chin. Med. 31 (2003) 885–895.
[25] F. Pitera, Compendiu de Gemoterapie Clinică, III, Fundatia Crestina de Homeopatie Simile, Constanta, Constanta, 2000.
[26] R. Eiling, V. Wieland, M. Niestroj, Wien. Med. Wochenschr. 163 (2013) 95–101.
[27] I.A. Kiseleva, E. V Teplaia, A. V Kaminskii, Lik. Sprava (2012) 116–119.
[28] L.I. Turchaninova, Lik. Sprava (2014) 125–129.
[29] A. Kar, S. Panda, S. Bharti, J. Ethnopharmacol. 81 (2002) 281–285.
[30] S. Panda, A. Kar, J. Ethnopharmacol. 67 (1999) 233–239.
[31] S. Parvinroo, F. Naghibi, S. Zahediasl, M. Kamalinejad, M. Sabetkasaei, J. Ethnopharmacol. 156 (2014) 216–221.
[32] P. Laurberg, FEBS Lett. 170 (1984) 273–276.
[33] Y.B. Tripathi, O.P. Malhotra, S.N. Tripathi, Planta Med. 50 (1984) 78–80.
[34] J.F. Mutaku, J.-F. Poma, M.-C. Many, J.-F. Denef, M.-F. van Den Hove, J. Endocrinol. 172 (2002) 375–386.
[35] J.J. Collins, Nutr. Douglas Lab. January (2007).
[36] S.M. Talbott, J.A. Talbott, M. Pugh, J. Int. Soc. Sports Nutr. 10 (2013) 37.
[37] A. Panossian, M. Hambardzumyan, A. Hovhanissyan, G. Wikman, Drug Target Insights 2 (2007) 39–54.
[38] R. Zhang, J. Zhou, M. Li, H. Ma, J. Qiu, X. Luo, Z. Jia, Phytomedicine 21 (2014) 607–614.
[39] Z.-Z. Fan, W.-H. Zhao, J. Guo, R.-F. Cheng, J.-Y. Zhao, W.-D. Yang, Y.-H. Wang, W. Li, X.-D. Peng, Yao Xue Xue Bao 47 (2012) 1612–1617.
[40] S.M. Nam, J.H. Choi, D.Y. Yoo, W. Kim, H.Y. Jung, J.W. Kim, S.-Y. Kang, J. Park, D.-W. Kim, W.J. Kim, Y.S. Yoon, I.K. Hwang, Exp. Gerontol. 48 (2013) 1369–1377.
[41] S. Saeed-Abadi, M. Ranjbaran, F. Jafari, A. Najafi-Abedi, B. Rahmani, B. Esfandiari, B. Delfan, N. Mojabi, M. Ghahramani, H. Sahraei, Pakistan J. Biol. Sci. PJBS 15 (2012) 1041–1044.
[42] J.T. Cheng, C.L. Tsai, Biochem. Pharmacol. 35 (1986) 2483–2487.
[43] S.J. Murch, C.B. Simmons, P.K. Saxena, Lancet (London, England) 350 (1997) 1598–1599.
[44] M.-K. Park, H.-Y. Kwon, W.-S. Ahn, S. Bae, M.-R. Rhyu, Y. Lee, Am. J. Chin. Med. 37 (2009) 159–167.
[45] C.N. Powers, W.N. Setzer, Silico Pharmacol. 3 (2015) 4.
[46] A. Hajirahimkhan, B.M. Dietz, J.L. Bolton, Planta Med. 79 (2013) 538–553.

[47] J.D. Carson, R.L. Jenkins, E.M. Wilson, W.M. Howell, R. Moore, Environ. Toxicol. Chem. 27 (2008) 1273–1278.
[48] H.M.M. Ahmed, J.-Y. Yeh, Y.-C. Tang, W.T.-K. Cheng, B.-R. Ou, J. Biosci. 39 (2014) 453–461.
[49] I.G. Kim, S.C. Kang, K.C. Kim, E.S. Choung, O.P. Zee, Environ. Toxicol. Pharmacol. 25 (2008) 75–82.
[50] X. Zhang, Q. Zhao, Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 31 (2006) 1261–1265.
[51] S.M. Boue, T.E. Wiese, S. Nehls, M.E. Burow, S. Elliott, C.H. Carter-Wientjes, B.Y. Shih, J.A. McLachlan, T.E. Cleveland, J. Agric. Food Chem. 51 (2003) 2193–2199.
[52] R.S. Rosenberg Zand, D.J. Jenkins, E.P. Diamandis, Clin. Chim. Acta. 312 (2001) 213–219.
[53] J. Yam, A. Schaab, M. Kreuter, J. Drewe, Planta Med. 74 (2008) 142–146.
[54] M. Thakur, N.S. Chauhan, S. Bhargava, V.K. Dixit, Arch. Sex. Behav. 38 (2009) 1009–1015.
[55] C.-J. Zheng, H.-Q. Li, S.-C. Ren, C.-L. Xu, K. Rahman, L.-P. Qin, Y.-H. Sun, Phytother. Res. 29 (2015) 633–647.
[56] P.T. Pearce, I. Zois, K.N. Wynne, J.W. Funder, Endocrinol. Jpn. 29 (1982) 567–573.
[57] A. Kalani, G. Bahtiyar, A. Sacerdote, BMJ Case Rep. 2012 (2012).
[58] P.W. Speiser, Rev. Endocr. Metab. Disord. 10 (2009) 77–82.
[59] P.W. Speiser, J. Serrat, M.I. New, J.M. Gertner, J. Clin. Endocrinol. Metab. 75 (1992) 1421–1424.
[60] S. Panda, A. Kar, Horm. Metab. Res. = Horm. Und Stoffwechselforsch. = Horm. Metab. 33 (2001) 16–18.
[61] S. Mesia-Vela, F.C. Kauffman, Xenobiotica. 33 (2003) 1211–1220.
[62] R.A. Ghazali, R.H. Waring, Life Sci. 65 (1999) 1625–1632.
[63] A.M. Furimsky, C.E. Green, L.E.H. Sharp, P. Catz, A.A. Adjei, T. Parman, I.M. Kapetanovic, R.M. Weinshilboum, L. V Iyer, Drug Metab. Dispos. 36 (2008) 129–136.
[64] T. Sueyoshi, W.D. Green, K. Vinal, T.S. Woodrum, R. Moore, M. Negishi, PLoS One 6 (2011) e21229.
[65] Y. Chen, C. Huang, T. Zhou, S. Zhang, G. Chen, J. Biochem. Mol. Toxicol. 24 (2010) 102–114.
[66] Y. Narukawa, A. Niimura, H. Noguchi, H. Tamura, F. Kiuchi, J. Nat. Med. 68 (2014) 125–131.
[67] Z. Huang, M.J. Fasco, L.S. Kaminsky, J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 63 (1997) 9–15.
[68] C.K. Wong, W.M. Keung, Biochem. Biophys. Res. Commun. 233 (1997) 579–583.
[69] R.M. Harris, D.M. Wood, L. Bottomley, S. Blagg, K. Owen, P.J. Hughes, R.H. Waring, C.J. Kirk, J. Clin. Endocrinol. Metab. 89 (2004) 1779–1787.
[70] X. Fu, P. Li, Chinese J. Cancer Res. 23 (2011) 208–213.
[71] S. Rice, S.A. Whitehead, Endocrine-Related Cancer 13 (2006) 995–1015.
[72] S.A. Whitehead, M. Lacey, Hum. Reprod. 18 (2003) 487–494.
[73] S. Luqman, A. Meena, L.E. Marler, T.P. Kondratyuk, J.M. Pezzuto, J. Med. Food 14 (2011) 1344–1351.
[74] B.A. Evans, K. Griffiths, M.S. Morton, J. Endocrinol. 147 (1995) 295–302.
[75] F.K. Habib, M. Ross, C.K.H. Ho, V. Lyons, K. Chapman, Int. J. Cancer 114 (2005) 190–194.
[76] J. Drsata, Cas. Lek. Cesk. 141 (2002) 630–635.
[77] K. Murata, K. Noguchi, M. Kondo, M. Onishi, N. Watanabe, K. Okamura, H. Matsuda, Phytother. Res. 27 (2013) 212–217.
[78] R. Jain, O. Monthakantirat, P. Tengamnuay, W. De-Eknamkul, Molecules 19 (2014) 6809–6821.
[79] H. Adlercreutz, K. Hockerstedt, C. Bannwart, S. Bloigu, E. Hamalainen, T. Fotsis, A. Ollus, J. Steroid Biochem. 27 (1987) 1135–1144.

[80] D.M. Harris, E. Besselink, S.M. Henning, V.L.W. Go, D. Heber, Exp. Biol. Med. (Maywood). 230 (2005) 558–568.
[81] G.G. Kuiper, J.G. Lemmen, B. Carlsson, J.C. Corton, S.H. Safe, P.T. van der Saag, B. van der Burg, J.A. Gustafsson, Endocrinology 139 (1998) 4252–4263.
[82] A.-M. Beer, K.R. Wiebelitz, H. Schmidt-Gayk, Phytomedicine 15 (2008) 16–22.
[83] J.S. Sisti, S.E. Hankinson, N.E. Caporaso, F. Gu, R.M. Tamimi, B. Rosner, X. Xu, R. Ziegler, A.H. Eliassen, Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 24 (2015) 1174–1183.
[84] C.R. Overk, P. Yao, S. Chen, S. Deng, A. Imai, M. Main, A. Schinkovitz, N.R. Farnsworth, G.F. Pauli, J.L. Bolton, Comb. Chem. High Throughput Screen. 11 (2008) 283–293.
[85] K. Pettersson, J.A. Gustafsson, Annu. Rev. Physiol. 63 (2001) 165–192.
[86] M. Shim, J.-Y. Bae, Y.J. Lee, M.-J. Ahn, Phytomedicine 21 (2014) 602–606.
[87] M. Danilenko, X. Wang, G.P. Studzinski, J. Natl. Cancer Inst. 93 (2001) 1224–1233.
[88] R. Sharma, B. Dash, Caraka Samhita, 2006th ed., Chowkhamba Sanskrit Series Office, Varanasi, 2006.
[89] K. Jagmeet, C. Milan, Int. J. Ayurveda Pharma Res. 2 (2014) 58–60.
[90] T. Anwer, M. Sharma, K.K. Pillai, M. Iqbal, Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 102 (2008) 498–503.
[91] S.A. Dayani Siriwardene, L.P.A. Karunathilaka, N.D. Kodituwakku, Y.A.U.D. Karunarathne, Ayu 31 (2010) 24–27.
[92] B. Dave, R. Wynne, Y. Su, S. Korourian, J.C. Chang, R.C.M. Simmen, Nutr. Cancer 62 (2010) 774–782.
[93] D.K. Patel, R. Kumar, D. Laloo, S. Hemalatha, Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2 (2012) 411–420.
[94] D.K. Patel, S.K. Prasad, R. Kumar, S. Hemalatha, Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2 (2012) 320–330.
[95] A.C. Keller, J. Ma, A. Kavalier, K. He, A.-M.B. Brillantes, E.J. Kennelly, Phytomedicine 19 (2011) 32–37.
[96] Y. Sauvaire, P. Petit, C. Broca, M. Manteghetti, Y. Baissac, J. Fernandez-Alvarez, R. Gross, M. Roye, A. Leconte, R. Gomis, G. Ribes, Diabetes 47 (1998) 206–210.
[97] P. Chaturvedi, J. Med. Food 15 (2012) 101–107.
[98] J. Zhou, L. Chan, S. Zhou, Curr. Med. Chem. 19 (2012) 3523–3531.
[99] S.H. Bates, R.B. Jones, C.J. Bailey, Br. J. Pharmacol. 130 (2000) 1944–1948.
[100] S.A. Kalekar, R.P. Munshi, U.M. Thatte, BMC Complement. Altern. Med. 13 (2013) 257.
[101] R. Pothuraju, R.K. Sharma, J. Chagalamarri, S. Jangra, P. Kumar Kavadi, J. Sci. Food Agric. 94 (2014) 834–840.
[102] B.A. Shibib, L.A. Khan, R. Rahman, Biochem. J. 292 (Pt 1 (1993) 267–270.
[103] S.N. Singh, P. Vats, S. Suri, R. Shyam, M.M. Kumria, S. Ranganathan, K. Sridharan, J. Ethnopharmacol. 76 (2001) 269–277.
[104] N. Neelakantan, M. Narayanan, R.J. de Souza, R.M. van Dam, Nutr. J. 13 (2014) 7.
[105] A. Kar, B.K. Choudhary, N.G. Bandyopadhyay, J. Ethnopharmacol. 84 (2003) 105–108.
[106] G.Y. Yeh, D.M. Eisenberg, T.J. Kaptchuk, R.S. Phillips, Diabetes Care 26 (2003) 1277–1294.
[107] K. Sembulingam, P. Sembulingam, A. Namasivayam, Indian J. Physiol. Pharmacol. 41 (1997) 139–143.
[108] J. Faintuch, L.A. Bortolotto, P.C. Marques, J.J. Faintuch, J.I. Franca, I. Cecconello, Nutr. Hosp. 26 (2011) 208–213.
[109] A.G. Dulloo, C. Duret, D. Rohrer, L. Girardier, N. Mensi, M. Fathi, P. Chantre, J. Vandermander, Am. J. Clin. Nutr. 70 (1999) 1040–1045.
[110] J. Huang, Y. Wang, Z. Xie, Y. Zhou, Y. Zhang, X. Wan, Eur. J. Clin. Nutr. 68 (2014) 1075–1087.

[111] R.B. Semwal, D.K. Semwal, I. Vermaak, A. Viljoen, Fitoterapia 102 (2015) 134–148.
[112] N. Vasudeva, N. Yadav, S.K. Sharma, Chin. J. Integr. Med. 18 (2012) 473–480.
[113] W. Wuttke, H. Jarry, V. Christoffel, B. Spengler, D. Seidlova-Wuttke, Phytomedicine 10 (2003) 348–357.
[114] M.D. van Die, H.G. Burger, H.J. Teede, K.M. Bone, Planta Med. 79 (2013) 562–575.
[115] W. Amann, ZFA. (Stuttgart). 58 (1982) 228–231.
[116] A. Milewicz, E. Gejdel, H. Sworen, K. Sienkiewicz, J. Jedrzejak, T. Teucher, H. Schmitz, Arzneimittelforschung. 43 (1993) 752–756.
[117] M. Atmaca, S. Kumru, E. Tezcan, Hum. Psychopharmacol. 18 (2003) 191–195.
[118] C. Daniele, J. Thompson Coon, M.H. Pittler, E. Ernst, Drug Saf. 28 (2005) 319–332.
[119] A. Ambrosini, C. Di Lorenzo, G. Coppola, F. Pierelli, Acta Neurol. Belg. 113 (2013) 25–29.
[120] M. Weisskopf, W. Schaffner, G. Jundt, T. Sulser, S. Wyler, H. Tullberg-Reinert, Planta Med. 71 (2005) 910–916.
[121] S. Sharma, S. Ramji, S. Kumari, J.S. Bapna, Indian Pediatr. 33 (1996) 675–677.
[122] M. Gupta, B. Shaw, Iran. J. Pharm. Res. IJPR 10 (2011) 167–172.
[123] G. V Joglekar, R.H. Ahuja, J.H. Balwani, Indian Med. J. 61 (1967) 165.
[124] S.S. Dalvi, P.M. Nadkarni, K.C. Gupta, J. Postgrad. Med. 36 (1990) 91–94.
[125] Bharti, C.M. Maheshwari, S.K. Tewari, Anc. Sci. Life 15 (1996) 162–165.
[126] B.B. Gaitonde, M.H. Jetmalani, Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 179 (1969) 121–129.
[127] M.V. Pise, J.A. Rudra, A. Upadhyay, J. Nat. Sci. Biol. Med. 6 (2015) 415–420.
[128] J.N. Dhuley, J. Ethnopharmacol. 58 (1997) 15–20.
[129] N.N. Rege, H.M. Nazareth, A. Isaac, S.M. Karandikar, S.A. Dahanukar, J. Postgrad. Med. 35 (1989) 199–203.
[130] U.M. Thatte, S.A. Dahanukar, Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 10 (1988) 639–644.
[131] S.C. Mandal, A. Nandy, M. Pal, B.P. Saha, Phytother. Res. 14 (2000) 118–119.
[132] C. Onlom, S. Khanthawong, N. Waranuch, K. Ingkaninan, Int. J. Cosmet. Sci. 36 (2014) 74–78.
[133] N.N. Rege, U.M. Thatte, S.A. Dahanukar, Phytother. Res. 13 (1999) 275–291.
[134] S. Krishnamurthy, D. Garabadu, N.R. Reddy, Nutr. Neurosci. 16 (2013) 255–261.
[135] M. Bhatnagar, S.S. Sisodia, J. Herb. Pharmacother. 6 (2006) 13–20.
[136] K. Sairam, S. Priyambada, N.C. Aryya, R.K. Goel, J. Ethnopharmacol. 86 (2003) 1–10.
[137] S.R. Acharya, N.S. Acharya, J.O. Bhangale, S.K. Shah, S.S. Pandya, Indian J. Exp. Biol. 50 (2012) 795–801.
[138] S.C. Mandal, A. Kumar C K, S. Mohana Lakshmi, S. Sinha, T. Murugesan, B.P. Saha, M. Pal, Fitoterapia 71 (2000) 686–689.
[139] A. Agrawal, M. Sharma, S.K. Rai, B. Singh, M. Tiwari, R. Chandra, Phytother. Res. 22 (2008) 1175–1182.
[140] A.R. Rao, Int. J. Cancer 28 (1981) 607–610.
[141] J.P. Kamat, K.K. Boloor, T.P. Devasagayam, S.R. Venkatachalam, J. Ethnopharmacol. 71 (2000) 425–435.
[142] N. Venkatesan, V. Thiyagarajan, S. Narayanan, A. Arul, S. Raja, S.G. Vijaya Kumar, T. Rajarajan, J.B. Perianayagam, J. Pharm. Pharm. Sci. 8 (2005) 39–46.
[143] D. Garabadu, S. Krishnamurthy, Cell. Mol. Neurobiol. 34 (2014) 511–521.
[144] N. Jagannath, S.S. Chikkannasetty, D. Govindadas, G. Devasankaraiah, Indian J. Pharmacol. 44 (2012) 576–579.
[145] K.D.R. Setchell, N.M. Brown, E. Lydeking-Olsen, J. Nutr. 132 (2002) 3577–3584.
[146] R.K. Goyal, J. Singh, H. Lal, Indian J. Med. Sci. 57 (2003) 408–414.
[147] K.M. Robertson, L. O'Donnell, E.R. Simpson, M.E.E. Jones, Endocrinology 143 (2002) 2913–2921.

[148] M. Gancarczyk, A. Paziewska-Hejmej, S. Carreau, Z. Tabarowski, B. Bilinska, Acta Histochem. 106 (2004) 269–278.
[149] W. Ru, D. Wang, Y. Xu, X. He, Y.-E. Sun, L. Qian, X. Zhou, Y. Qin, Drug Discov. Ther. 9 (2015) 23–32.
[150] S. Mishra, R.R. Dwivedi, B. Ravishankar, Ayu 32 (2011) 200–6.
[151] J. Choi, T.-H. Kim, T.-Y. Choi, M.S. Lee, PLoS One 8 (2013) e59978.
[152] T.K. Yun, S.Y. Choi, H.Y. Yun, J. Korean Med. Sci. 16 Suppl (2001) S19–27.
[153] L. Zhanwen, L. Liang, eds., Essentials of Chinese Medicine, Springer-Verlag London Limited 2009, London, 2009.
[154] J. Keys, Chinese Herbs-Their Botany, Chemistry, and Pharmacodynamics, Charles E. Tuttle Company, Inc., Rutland, Vermont & Tokyo, Japan, 1976.

CAPITOLUL VI
PLANTE MEDICINALE ŞI FITOCOMPUŞI CU POTENŢIAL ANTIINFLAMATOR

NOŢIUNI CHEIE

Remedii antiinflamatoare- plante medicinale de primă alegere în funcţie de afecţiunile asociate. Clasificarea plantelor antiinflamatoare în funcţie de compusul biologic activ : salicilaţi (*Salicis cortex*, *Populi gemae*, *Ulmariae/ Spiraeae flores*), flavonoide (*Gingko biloba*), naftodiantrone (*Hypericum perforatum*), saponozide steroidice (*Tamus communis, Calendula officinalis, Aesculus hippocastanum Glycyrrhiza glabra*), sesquiterpene *(Achillea millefolium*, *Matricaria chamomilla),* iridoide (*Verbascum phlomoides*, *Plantago lanceolata*, *Ajuga reptans*, *Galium aparine*, *Euphrasia rostokowiana/E.officinalis*, *Scrophularia nodosa*, *Harpagophytum procumbens*)

Plante medicinale antiinflamatoare

- ✦ durere determinată de inflamaţie – este dorit un efect analgezic-antiinflamator, ar trebui ales un remediu conţinând salicilaţi: Salicis cortex, Populi gemmae, Ulmariae/ Spiraeae flores (herba).
- ✦ durere cu caracter nevralgic, mai ales dacă este asociată cu depresie, labilitate emoţională (reacţie excesivă la durere, deznădejde) – Hyperici herba.
- ✦ Durere de tendoane / ligamente/ articulaţii / muşchi –Tami rhizoma sau Harpagophyti tuber în aplicaţii externe.
- ✦ Asociere cu oboseală, scădere în greutate, depresie, stres cronic, sindrom de oboseală cronică – Liquiritiae radix.
- ✦ Asociere cu afecţiuni venoase – Hippocastani semen.
- ✦ afecţiuni respiratorii:
  - predomină inflamaţia – Plantaginis folium, Verbasci flores;
  - predomină iritaţia, durerea inflamatoare – Althaeae radix et folium, Malvae folium et flores;
  - asociere cu anxietate/ îngrijorare, insomnie: Tiliae flores;
- ✦ afecţiuni inflamatoare/ ulcerative oro-faringo-eso-gastro-entero-colo-anale, leziuni inflamatoare/ ulcerative cutanate – Calendulae flores intern şi/sau extern, de asemenea Plantaginis folium.
- ✦ reacţie emoţională de anxietate/ îngrijorare irascibilă (susceptibil, ultrasensibil, solicită atenţie) la boală, cel mai adesea în infecţii respiratorii superioare şi afecţiuni digestive asociate cu simptome intense (crampe, balonare, eructaţii, flatulenţă) – Chamomillae flores.

✦ tendinţă hemoragică:
- tendinţă hemoragică/ ulcerativă – Millefolii flores.
- mai ales în afecţiuni genitale feminine – Lamii herba et flores.
- mai ales în inflamaţii respiratorii în particular cele însoţite de tuse şi hemoptizie (bronşită, pneumonie) – Ajugae herba (de asemenea pentru hemoroizi, diaree).

✦ anorexie, afecţiuni hepatobiliare – Harpagophyti tuber.
✦ afecţiuni cutanate:
- arsuri, arsuri solare, erupţii – Scrophulariae herba (de asemenea pentru amigdalită, hemoroizi, artrită).
- răni, arsuri, ulcere şi inflamaţii cutanate (erizipel etc.) – Ajugae herba.

✦ afecţiuni oculare – Euphrasiae herba.
✦ edem, infecţii urinare, calculi urinari, gută, artrită, tulburări minore de somn, funcţie sexuală diminuată, libido scăzut – Galii herba.

VI.1. Salicilaţi

Salicis cortex
Nume, familie: *Salix alba*, *Salicaceae*, salcie.
Părţi folosite: scoarţă.
Istorie/ folclor: în general considerată a fi forma naturală şi sursa iniţială a aspirinei.
Constituenţi: glicozide fenolice inclusiv salicină (glicozidă a alcoolului salicilic), salicortină şiderivaţii lor benzoilaţi (tremulacină, populină), taninuri, acid p-cumaric, flavonoide, proantocianozide.
Acţiuni: salicină >>> (hidroliză intestinală) >>> alcool salicilic >>> (oxidare) >>> acid salicilic >>> antiinflamator, analgezic, antipiretic.
Indicaţii: febră de diverse cauze, inflamaţie şi durere mai ales de cauză inflamatoare sau cu o componentă inflamatoare [în particular durere în muşchi, articulaţii (inclusiv gută), ligamente, tendoane], durere de cap.
Precauţii:
✦ Scoarţa de salcie nu poate să înlocuiască aspirina în prevenirea accidentului vascular cerebral sau a infarctului miocardic
✦ Precauţie la pacienţii cu leziuni inflamatorii sau ulcerative ale tractului gastro-intestinal
✦ anemie feriprivă din cauza conţinutului în tanin (care poate împiedica absorbţia fierului);
✦ constipaţie severă;

Contraindicaţii:
✦ sensibilitate sau alergie la salicilaţi
✦ insuficienţă cardiacă congestivă;

Efecte psihoemoţionale: Salcia este utilă pentru individul care îşi face din suferinţă o profesiune de credinţă; îl ajută să se desprindă din complacerea în durere şi în suferinţă.

Populi gemmae
Nume, familie: *Populus alba*, *P.nigra*, *P.tremula*, etc., *Salicaceae*, plop.
Părţi folosite: muguri foliari, scoarţă.
Constituenţi: populină (benzoil salicină) şi salicină.
Acţiuni: antiinflamatoare, analgezică, antipiretică.
Indicaţii:
✦ muguri:
- intern: bronşită, infecţii de tract respirator superior, afecţiuni renale;
- extern: răceli, sinuzită, artrită, osteoartrită / artroză, dureri musculare, afecţiuni cutanate uscate. pot fi puşi în apă fierbinte şi folosiţi ca inhalant la ameliorarea căilor nazale congestionate.

✦ scoarţa este şi astringentă:
- intern: artrită, osteoartrită / artroză, acuze urinare, febră, dureri menstruale;
- extern: degerături, hemoroizi, plăgi infectate, entorse;

Precauţii şi Contraindicaţii: nu trebuie prescrisă la pacienţi alergici la aspirină.
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de plop, individul se inserează armonios în urzeala comunităţii/ societăţii, înţelegând că forţa izvorăşte din coeziune.

Ulmariae/ Spiraeae flores (herba)
Nume, familie: *Filipendula ulmaria*/ *Spiraea ulmaria*, *Rosaceae*, creţuşcă.
Părţi folosite: somităţile florale.
Istorie / folclor:
✦ una din cele trei plante cele mai sacre pentru druizi.
✦ unul dintre cele 50 ingrediente ale unei băuturi menţionate de Chaucer în povestea cavalerului.
✦ extracţia acidului salicilic (din care provine acidul acetilsalicilic) din mugurii florali a jucat un rol important în inventarea aspirinei.

Constituenţi: glicozide fenolice (inclusiv spireină = glucozida salicilaldehidei, monotropitozidă = xiloglucozidă de metil-salicilat), flavonoide (inclusiv rutină, glicozide ale quercetinei şi ale kempferolului), taninuri hidrolizabile, şi ulei esenţial (conţinând salicilaldehidă şi metilsalicilat, alcool feniletilic, alcool benzilic, salicilaldehidă este de departe componentul principal din uleiul esenţial din flori).
Acţiuni: antiinflamator, analgezic, antipiretic, astringent, diuretic, sudorific.
Indicaţii: artrită, osteoartrită / artroză, dureri (dinţi, cap, articulaţii), febră, răceli.
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de creţuşcă, individul iese din carapacea rigidă a resentimentelor, a inerţiei şi a fricii, deschizându-se către exterior.

VI.2. Flavonoide

Ginkgo biloba
Nume, familie: *Ginkgo biloba*, *Ginkgoaceae*, ginkgo, arborele pagodă
Părţi folosite: frunză.
Constituenţi:
✦ flavonoli (quercetină, kempferol, izoramnetină, quercetină-3-beta-D-glucozidă, quercetrină şi rutină şi esterii acestor flavonoide cu acidul cumaric)
✦ lactone terpenice ("terpenoizi") inclusiv bilobalide şi ginkgolide A, B, C şi J.
✦ biflavonoide, acizi ginkgolici, steroli, procianidine şi polizaharide
Acţiuni: deşi ginkgolida B este un inhibitor al PAF (platelet activating factor) ceea ce ar trebui să-i imprime acţiune antiinflamatoare, produsul nu este folosit pentru această acţiune, ci numai pentru acţiunea lui asupra vaselor (arteriodilatator, venoconstrictor, scade fragilitatea şi permeabilitatea capilară, inhibă agregarea trombocitelor şi eritrocitelor, îmbunătăţeşte irigaţia tisulară, activează metabolismul celular, în particular al cortexului prin creştere preluării de glucoză şi oxigen).
Indicaţii: ischemia prin arteriopatia obliterantă [afectând membrele inferioare, creierul (vertij, tinitus, pierderea auzului de cauză ischemic)], boala Raynaud, insuficienţă venoasă.

VI.3. Naftodiantrone

Hyperici herba
Nume, familie: *Hypericum perforatum*, *Hypericaceae*, sunătoare;
Părţi folosite: părţi aeriene uscate.
Istorie/ Folclor: Un remediu antic folosit pentru a trata ulcere, arsuri, răni, dureri abdominale şi afecţiuni bacteriene, a câştigat în ultimul timp atenţie în tratamentul de depresiei, fiindu-i dedicate o serie de studii clinice. Denumirea genului (Hypericum) provine din greacă şi se traduce prin „a aduce sub control o apariţie".
Constituenţi: naftodiantrone (hipericină, protohipericină, pseudohipericină, protopseudohipericină etc.), flavonoide (biapigenină, quercetrină, rutină etc.), xantone, derivaţi prenilaţi de floroglucinol (hiperforină, adhiperforină etc.), proantocianidine, ulei esenţial (α-pinen, cadinen), tanin.
Acţiuni:
✦ proprietăţile inflamatoare şi vulnerare sunt rezultatul acţiunilor antioxidantă şi antimicrobiană ale hiperforinei şi ale analogilor ei; extractul de sunătoare suprimă eliberarea de interleukină-6, care (pe lângă TNF-α) este una dintre citokinele dovedite a creşte în depresie >>> sunătoarea este utilă mai ales împotriva reacţiilor / afecţiunilor inflamatoare declanşate de depresie.

✦ acţiunea antidepresivă este atribuită naftodiantronei hipericină de unii autori şi xantone şi flavanoizi de alţii;
✦ antiseptic, antiviral (hipericina are o acţiune substanţială împotriva câtorva virusuri: HIV-1, gripă, herpes 1 şi 2), antimicrobian;
✦ astringent (tanin);

Indicaţii:

✦ intern:
- depresie uşoară-moderată (dovezi puternice);
- ulcer peptic, afecţiuni inflamatoare (bronşice, urogenitale, colonice) mai ales la pacienţii depresivi;
- nevralgie (în particular zoster datorită acţiunii antivirale, sciatică) şi alte dureri (inclusiv dureri asociate cu afecţiuni / traumatisme ale coloanei vertebrale, dureri musculare), mai ales asociate cu depresie;
- ca astringent, în: diaree, dizenterie, hemoragii, menoragie;
- ca antiviral: herpes orofacial şi genital, zoster
- poate fi utilă în diverse alte tulburări psihologice: anxietate, excitabilitate, fobie socială, tulburare obsesiv-compulsivă, simptome psihologice asociate cu sindromul de intestin iritabil, ejaculare prematură, enurezis, sindrom premenstrual, simptome psihologice de menopauză, tulburări de somn;

✦ extern: ulcere, arsuri, răni, dermatită;

Efecte psihoemoţionale: Sunătoarea este indicată când ataşamentul şi implicarea în evenimentele exterioare devin înrobitoare, generând dezamăgire şi suferinţă, care, împinse la extrem, se transformă în deznădejdea unei depresii hiperalgice, când chiar şi o mângâiere devine dureroasă.

VI.4. Saponozide steroidice

Tami rhizoma

Nume, familie: *Tamus communis*, *Dioscoreaceae*, untul pământului.

Părţi folosite: rizom;

Constituenţi: saponine steroidice provenite din diosgenol; steroli; derivaţi de fenantren, dihidrofenantren şi fenantrenchinonă; alcaloizi clavinici; taninuri; etc.

Acţiuni: inflamatoare, analgezică, antipiretică similar cu cea a fenilbutazonei; diuretică; acţiunea lui iritantă îl face rubefiant când este aplicat extern şi purgativ şi emetic periculos când este administrat intern.

Indicaţii:

✦ intern: poate avea efect diuretic şi purgativ, dar nu este folosit intern, întrucât este puternic iritant şi otrăvitor;
✦ extern: la ora actuală este folosit numai extern (rădăcină macerată aplicată drept cataplasmă, pulbere de rădăcină ca unguent), fiind aplicat pe teritoriile

dureroase/ inflamate (dar nu pe răni deschise): articulaţii, muşchi, teritorii care au suferit o contuzie, echimoze;

Precauţii

✦ nu poate fi administrat intern întrucât planta este bogată în saponine cu efect catartic foarte puternic – de aceea este considerată o otravă iritantă periculoasă. Este necesară precauţie şi la aplicarea pe piele – se face cu vată sau o bucată de faşă, după care trebuie spălate mâinile. Fiind iritant, poate produce vezicule dureroase.

Liquiritiae/ Glycyrrhizae radix

Nume, familie: *Glycyrrhiza glabra*, *Fabaceae*, lemn dulce;

Părţi folosite: rădăcină, stoloni, rizomi;

Istorie/Folclor: utilizarea rădăcinii de lemn dulce datează din 2500 BC, fiind menţionată în tabletele de lut asiriene şi în papirusurile egiptene. Este folosită extensiv în Ayurveda şi în medicina tradiţională chinezească.

Constituenţi: saponine triterpenoidice (în special: glicirizină care, prin hidroliză, eliberează acid gliciretic); flavonoide (glicozida liquiritigenină etc.); chalconă (izoliquiritină etc.); izoflavonoide (glabridină, glabronă, formononetină etc.); steroli; cumarine; acizi graşi; derivaţi fenolici; poliholozide (arabinogalactani etc.);

Acţiuni:

✦ **antiinflamatoare** datorită acidului gliciretic, care acţionează indirect prin potenţarea corticoizilor: inhibă Δ4 β-reductază (enzima responsabilă de inactivarea hormonilor steroizi) şi inhibă inactivarea cortizolului de către 11 β-hidroxisteroid dehidrogenază. Cortizolul acumulat poate exercita efecte antiinflamatoare şi antidepresive, ca şi acţiuni mineralocorticoide – de aici efectul tonic asupra corticosuprarenalei, dar şi posibilele manifestări de hiperaldosteronism (edem, hipertensiune, hipokalemie cu anomaliile musculare şi cardiace aferente). De aceea ar trebui folosit cu precauţie (sau deloc) la pacienţii cu hipertensiune şi/sau retenţie hidrosalină.

✦ acid gliciretic (enoxolonă) inhibă enzimele (15-hidroxiprostaglandin dehidrogenază şi delta 13-prostaglandin-reductază) care metabolizează prostaglandinele PGE-2 şi PGF-2α până la respectivii lor metaboliţi 15-keto-13,14-dihidro, care sunt inactivi. Aceasta creşte nivelul prostaglandinelor din sistemul digestiv. Prostaglandinele inhibă secreţia gastrică, promovează secreţia de mucus şi de bicarbonat, fluxul de sânge şi proliferarea celulară în stomac, ducând la **vindecarea ulcerelor**. De asemenea, stimulează secreţia pancreatică şi secreţia intestinală de mucus şi creşte marcat motilitatea intestinală (ceea ce poate explica efectul **laxativ**).

✦ experimentarea pe modele animale a evidenţiat că glicirizina are acţiuni antivirale, slab antibacteriene, hepatoprotectoare, imunostimulatoare.

✦ demulcent şi expectorant (prin saponozide – glicirizină, acid gliciretic şi derivaţii lor);
✦ diuretic (glicirizină, flavone);
✦ spasmolitic (cumarine, flavone);
✦ estrogenic (steroli);
✦ imunostimulator (poliholozide)

Indicaţii:
✦ intern:
- afecţiuni digestive superioare (ulcer peptic, gastrită, dispepsie);
- respirator tract infecţii;
- combinaţia de acţiuni corticoide şi mineralocorticoide îl face util în insuficienţa corticosuprarenaliană (boala Addison) şi, prin extensie, şi în alte afecţiuni cu manifestări similare de oboseală şi scădere în greutate, precum depresia, stresul cronic, sindromul de oboseală cronică.

✦ extern: gliciretic acid (enoxolonă) este folosit local pentru efectele lui antiinflamatoare în tratamentul simptomatic al pruritului/ durerii anale (mai ales în timpul crizei acute de hemoroizi), al inflamaţiilor cutanate (arsuri solare, seboree, dermatită, prurit vulvar, muşcături de insecte).

Precauţii
✦ reacţii adverse au fost înregistrat la doze >100-400mg/ zi;
✦ administrarea de doze înalte perioadă îndelungată poate duce la creşterea tensiunii arteriale, de aceea se impune precauţie la indivizii cu hipertensiune;
✦ precauţie la bărbaţii cu istoric de impotenţă, infertilitate sau libido scăzut din cauza capacităţii potenţiale de a reduce testosteronul.

Contraindicaţii:
✦ sarcină – PGF-2α stimulează activitatea uterină în timpul sarcinii şi poate provoca avort;
✦ boală hepatică colestatică şi ciroză
✦ hipokalemie;
✦ insuficienţă renală severă;

Interacţiuni: antihipertensive; digoxin; poate potenţa efectele diureticelor şi laxativelor;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de lemn dulce, individul învaţă să fie el însuşi, depăşindu-şi inhibiţiile, închistările, reţinerile şi ruşinea.

Hippocastani semen
Nume, familie: *Aesculus hippocastanum*, *Hippocastanaceae*, castan
Părţi folosite: seminţe şi pericarp.
Constituenţi: saponozide triterpenice (denumite escină), în special β-escină; flavonoide, proantocianozide; derivaţi de cumarină (esculină şi esculetină); acizi

graşi (linolenic, palmitic, stearic etc.); steroli (stigmasterol, α-spinasterol şi β-sitosterol).

Acţiuni:

✦ Efectul antiinflamator (de tip corticoid datorită saponozidelor) şi cel protector vascular (imprimat de cumarine) fac acest produs util în tratarea afecţiunilor venoase şi limfatice, în particular când acestea sunt asociate cu edem local inflamator sau hidrostatic. Creşte tonusul vascular şi scade permeabilitatea capilară.

Indicaţii:

✦ Intern şi extern:

- fragilitate capilară;
- insuficienţa venoasă cronică (cu edem al membrelor inferioare), varice, ulcer varicos, hemoroizi inclusiv crize acute; prevenirea trombozei venoase profunde după intervenţii chirurgicale;
- contuzii, plăgi nepenetrante, hematoame (local), traumatisme sportive care produc edem;
- antioxidant (proantocianozide) prin inhibarea peroxidării lipidelor membranare;

Precauţii & contraindicaţii: dat fiind efectul iritant al saponinelor, nu trebuie aplicat pe pielea lezată sau ulcerată.

Efecte psihoemoţionale: Castanul este util pentru individul care preferă o stare de rău cu care s-a acomodat, decât o stare de bine brodată cu incertitudini.

Calendulae flores

Nume, familie: *Calendula officinalis*, *Asteraceae*, gălbenele.

Părţi folosite: flori.

Constituenţi: saponozide triterpenice (calendulozide); alcooli triterpenoidici liberi şi esterificaţi (amirenol, arnidiol, faradiol, calenduladiol, ursadiol, heliantriol, taraxasterol); flavonoide (ozide ale izoramnetinei şi quercetinei); [carotenoide (flavoxantină, auroxantină); steroli (stigmasterol, sitosterol, campestrol); derivaţi de acid cafeic (esteri cafeilchinici: acid clorogenic) şi acizi polifenolici; poliholozide.

Acţiuni:

✦ antiinflamator, antibacterian, antifungic, hipolipemiant (saponozide triterpenice);
✦ vulnerar (promovează vindecarea rănilor, stimulează regenerarea şi epitelizarea fiziologică a plăgilor chirurgicale), trofică (saponozide, flavonoide, carotenoide);
✦ colagog (esteri cafeilchinici);
✦ imunostimulator (poliholozide);
✦ estrogenic (steroli);

Indicaţii:
✦ intern şi extern: ulcer peptic, afecţiuni inflamatoare gastro-intestinal, leziuni cutanate (ulcere, inclusiv ulcer varicos, răni, crăpături, arsuri, muşcături de insectă, erupţii, degerături), leziuni/ inflamaţii bucale şi faringiene (gingivită, faringită, etc.);
Precauţii: A fost raportată (rareori) dermatită iritativă. Considerată ca având un anumit grad (redus) de toxicitate. Unii autori sugerează că ar trebui folosită numai extern.
Contraindicaţii: alergie la produs.
Efecte psihoemoţionale: Gălbenele sunt utile pentru cei nesăbuiţi şi tensionaţi, pripiţi şi nerăbdători, inflamabili şi agitaţi.

VI.5. Sesquiterpene

Chamomillae flores
Nume, familie: *Matricaria chamomilla/ Matricaria recutita/ Chamomilla recutita*, *Asteraceae*, muşeţel.
Părţi folosite: flori.
Constituenţi: lactone sesquiterpenoidice cu gust amar (proazulene), cumarine (umbeliferonă, herniarină), acizi fenolici (cafeic, clorogenic, anisic, salicilic, siringic, vanilic), flavonoide (glicozide derivate din apigenină, luteolină, quercetină, izoramnetină, kempferol), ulei esenţial (conţinând derivaţi sesquiterpenici şi cumarine), poliholozide.
Acţiuni:
✦ antiinflamator şi vulnerar (derivaţi sesquiterpenici);
✦ anti-ulcer şi gastro-protector (creşte prostaglandinele prin chamazulenă, bisabolol şi ulei esenţial);
✦ stomahic (proazulene)
✦ colagog (acizi fenolici)
✦ imunomodulator (poliholozide şi ulei esenţial care stimulează fagocitoza)
✦ antalgic, antispastic (ulei esenţial, flavonoide, cumarine);
✦ antialergic (chamazulenă);
✦ sedativ (nedovedit);
Indicaţii:
✦ Intern:
• Aparat digestiv: ulcere (previne, ajută vindecarea), crampe abdominale, dispepsie, balonare, eructaţii, flatulenţă, diaree; anorexie.
✦ Extern:

- Piele: vindecarea rănilor (promovează granulaţia şi regenerarea tisulară în arsuri şi ulcere), eczema/ dermatită, crăpături, echimoze, degerături, muşcături de insecte.
- gură, faringe: inflamaţie, ulceraţie;
- Ochi: iritaţie;

✦ sistem nervos: acţionează ca sedativ când este administrat local sau oral. În general considerat ca relaxând şi tonificând sistemul nervos, este folosit pentru a trata afecţiunile nervoase precum insomnia, anxietatea şi depresia menstruală.

Efecte psihoemoţionale: Muşeţelul este util pentru individul hipersensibil, căruia frica îi amplifică mânia; simţindu-se privat afectiv, el revendică protecţia şi atenţia exclusivă a celor din jur.

Millefolii flores

Nume, familie: *Achillea millefolium*, *Asteraceae*, coada şoricelului.

Părţi folosite: somităţile florale.

Istorie/Folclor: are o lungă istorie ca remediu fitoterapic pentru vindecarea rănilor, numele provenind de la Ahile, eroul din mitologia greacă, care îl purta cu el pentru a trata rănile dobândite în luptă.

Constituenţi:

✦ Ulei volatil: monoterpene (pinen, camfen, sabinen), cetone (izoartemisia-cetonă, camfor, tuionă), sesquiterpene (chamazulenă, dihidroazulenă), oxizi terpenici (1,8 cineol).
✦ Sesquiterpene lactone (ahilicină, ahilină, ahilifolină, milefină, matricină);
✦ Taninuri
✦ Flavonoide (heterozide derivate din apigenină, luteolină, naringenină, quercetină)
✦ Compuşi azotaţi (colină, betonicină, stahidrină, aminoacizi, o lectină imunomodulatoare);
✦ acizi fenolici (cafeic, clorogenic);
✦ Vitamine E şi K;
✦ poliine (pontica-epoxid);

Acţiuni:

✦ antiinflamator (derivaţi sesquiterpenici, flavone, lectină);
✦ vulnerar (flavone);
✦ stomahic, stimulează digestia (proazulene);
✦ colagog (acizi fenolici);
✦ imunomodulator (lectină);
✦ hemostatic (vitamină K, tanin);
✦ antispastic (flavonoide: apigenină, naringenină);
✦ bactericid (poliine);

Indicaţii:
✦ inflamaţie, mai ales însoţită de sângerare;
✦ Intern:
• aparat respirator: răceli, gripă;
• aparat digestiv: crampe abdominale, dispepsie, balonare, flatulenţă, digestie lentă, diaree, dizenterie;
• aparat urinar: cistită, infecţii urinare;
• sângerare: digestivă (hemoragie gastrică/ intestinală), urinară, nazală (epistaxis), uterină (hemoragie, menstruaţie abundentă/ prelungită);
✦ Extern:
• leziuni cutanate (răni, dermatită, arsuri);
• leziuni bucale: stomatită, gingivită;
• hemoroizi, leucoree;
Efecte psihoemoţionale: Coada şoricelului este utilă pentru cel care, încrâncenat sub impactul evenimentelor dureroase repetate, se înverşunează în revoltă – îl învaţă demnitatea înţeleaptă a gustului amar.

VI.6. Iridoide

Harpagophyti tuber
Nume, familie: *Harpagophytum procumbens*, *Pedaliaceae*, gheara diavolului.
Părţi folosite: tuberculii rădăcinilor secundare.
Istorie/Folclor: Originară din regiunea Kalahari din Africa de Sud. În medicina tradiţională sudafricană, este folosită în sarcină pentru a ameliora durerea şi în perioada postpartum.
Constituenţi: glicozide iridoidice (printre care harpagidă, harpagozidă, procumbidă), flavonoide (glicozide ale kempferolului şi luteolinei), acizi fenolic (acid clorogenic, acid cinamic) şi heterozide ale unor esteri fenilpropanoidici (verbascozidă, izoacteozidă), chinone (harpagochinonă), triterpene (derivaţi ai acizilor oleanolic şi ursolic), oze.
Acţiuni: antiinflamator puternic (prin harpagozidă, comparabil cu fenilbutazona dar lipsit de efectele ei adverse), analgezic, antispastic, stomahic (creşte secreţiile gastrică, intestinală, biliară, pancreatică).
Indicaţii:
✦ intern:
• anorexie, afecţiuni hepatobiliare;

- dureri articulare de cauză inflamatoare (artrită) sau degenerativă/ mecanică (inclusiv suprasolicitare la atleţi); poate fi administrată atât oral cât şi intraarticular;
- durere de tendoane/ ligamente/ muşchi;

Precauţii: poate produce diaree.

Scrophulariae herba

Nume, familie: *Scrophularia nodosa*, *Scrophulariaceae*, bubernic.

Părţi folosite: părţi aeriene înflorite.

Istorie/Folclor: În Evul Mediu, planta era considerată drept una dintre cel mai bune plante pentru tratamentul tumefacţiilor şi al tumorilor. Numele ştiinţific al genului, Scrophularia, vine de la utilizarea tradiţională a plantei ca remediu împotriva scrofulei, infecţia tuberculoasă a nodulilor limfatici cervicali. Această utilizare se datorează asemănării dintre forma bulboasă a rizomilor plantei şi nodulii limfatici măriţi de volum (adenopatii), având la bază „doctrina semnăturilor", o concepţie filozofică răspândită printre fitoterapeuţi încă din vremea lui Galen (130-200 AD). Această doctrină afirmă că o plantă care seamănă cu o anumită parte a corpului ar putea fi folosită la tratarea bolilor care afectează acea parte a corpului.

Constituenţi: glicozide iridoidice (aucubozidă, harpagozidă); saponine sterolice; acizi fenolici (ferulic, vanilic, cafeic, cinamic, cumaric, sinapic, protocatechuic); oze simple şi complexe.

Acţiuni: antiinflamatoare prin harpagozidă;

Indicaţii: intern şi extern în amigdalită, hemoroizi, artrită, arsuri, arsuri solare, erupţii.

Euphrasiae herba

Nume, familie: *Euphrasia rostokowiana/ E.officinalis*, *Scrophulariaceae*, silur.

Părţi folosite: partea aeriană uscată.

Istorie/Folclor: Folosit încă din secolul 14 drept remediu pentru ochi. Silurul a fost folosit însă nu doar pentru ochi, ci şi pentru nas, urechi şi adesea tractul digestiv, în afecţiunile inflamatorii ale mucoaselor însoţite de secreţii.

Constituenţi: glicozide iridoidice (aucubină), flavonoide, proantocianozide, taninuri, acizi fenolici (cafeic, ferulic), ulei volatil.

Acţiuni: antiinflamatoare şi stomahică (prin iridoide), antiseptică, decongestivă (prin proantocianozide şi taninuri), slab cardiotonică (prin proantocianozide), hipoglicemiantă.

Indicaţii:

✦ este folosit în special extern (cataplasme, comprese, spălătură oculară) pentru afecţiuni oculare (conjunctivită, blefarită, traumatisme oculare, iritaţie oculară, lăcrimare, senzaţie de înţepătură în ochi, hipersensibilitatea ochilor, suprasolicitare oculară);

✦ intern: inflamaţii respiratorii superioare (nas, sinusuri, ureche medie) inflamaţii, faza catarală a pojarului, afecţiuni gastrice, insuficienţă cardiacă uşoară, diabet.

Lamii herba et flores
Nume, familie: *Lamium album*, *Lamiaceae*, urzică moartă albă.
Părţi folosite: somităţile florale.
Constituenţi: glicozide iridoidice (lamiozidă), saponozide, tanin, ulei esenţial, flavonoide, mucilagiu, acizi fenolici (rosmarinic), amine (histamină, tiramină, metilamină), vitamine (C, K), carotenoide, săruri de potasiu.
Acţiuni:
✦ antiinflamator şi sedativ/ hipnotic (lamiozidă), demulcent (mucilagiu), vulnerar (tanin, carotenoide);
✦ diuretic şi depurativ (saponozide, flavonoide, săruri de potasiu), expectorant (saponozide);
✦ astringent, antidiareic şi hemostatic/ stiptic (tanin), vasoconstrictor (tiramină); folosit în primul rând drept tonic uterin;
Indicaţii:
✦ intern:
• inflamaţii respiratorii (bronşită), digestive (diaree, enterită), genitourinare (infecţii urinare, leucoree, prostatită);
• sângerare, mai ales sângerare uterină: sângerare intermenstruală, flux menstrual excesiv sau prelungit, asociată cu premenopauză, sângerare după naştere;
• hiperplazie benignă de prostată;
✦ extern: hemoroizi, varice, ulcer varicos, scurgeri vaginale, inflamaţii oculare;
Efecte psihoemoţionale: Îndrumat de urzica moartă albă, individul îşi dă seama că înţelegându-i pe alţii, se poate înţelege pe sine. Ostilitatea faţă de ceilalţi este o reflectare a duşmăniei faţă de sine.

Galii herba
Nume, familie: *Galium aparine*, *G.mollugo*, *G.verum* etc., *Rubiacae*, sânziene.
Părţi folosite: părţi aeriene înflorite.
Constituenţi: iridoide (asperulozidă, monotropeozidă), taninuri, cumarine, acizi fenolici (clorogenic), acizi organici (citric), flavonoide numai în G.verum.
Acţiuni: sedativă, antispastică, diuretică, depurativă, laxativă, afrodisiacă, antiinflamatoare.
Indicaţii: intern: edem, infecţii şi calculi urinari, gută, artrită, tulburări minore de somn, funcţie sexuală diminuată, libido scăzut.

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de sânziene, individul aflat într-un moment de răscruce, îşi evaluează forţele, îşi contemplă experienţele, extrăgând din ele esenţa, şi îşi cristalizează intenţiile, pregătindu-se pentru o nouă etapă.

Ajugae herba

Nume, familie: *Ajuga reptans*, *Lamiaceae*, vineriţă, suliman.

Părţi folosite: planta întreagă.

Istorie/Folclor: Vineriţa are o lungă istorie de utilizare ca plantă vulnerară (pentru răni) şi, deşi puţin folosită la ora actuală, este considerată încă drept foarte utilă în oprirea hemoragiilor, ca şi în tratamentul tusei, mai ales însoţite de hemoptizie, în particular la pacienţi în fazele incipiente ale tuberculozei.

Constituenţi: glicozide iridoidice (aucubozidă, ajugol), antocianozide (cianidină, delfinidină), tanin, acizi fenolici (rosmarinic), ulei esenţial.

Acţiuni: antiinflamatoare, vulnerară, antidiareică.

Indicaţii:

- ✦ intern: inflamaţii respiratorii [în particular cele însoţit de tuse şi hemoptizie (bronşită, pneumonie)], hemoroizi, diaree;
- ✦ extern: răni, arsuri, ulcere şi inflamaţii cutanate (erizipel etc.).

Plantaginis folium

Nume, familie: *Plantago lanceolata*, *P.media*, *P.principal*, *Plantaginaceae*, pătlagină.

Părţi folosite: frunze.

Constituenţi: mucilagiu, glicozide iridoidice (aucubozidă, asperulozidă, catalpol); alte componente: triterpene pentaciclice, tanin, flavonoide, acizi fenolici, derivaţi fenilpropanoici ai unor glicozide (verbascozidă, plantamajozidă), carotenoide, β-sitosterol, glucosinolate, acizi organici (citric, fumaric), acizi graşi (lignoceric), alantoină, vitamină A, C şi K, enzime proteolitice.

Acţiuni: demulcentă (mucilagiu), antiinflamatoare (iridoide, steroli), vulnerară (alantoină), anti-ulceroasă (alantoină, flavonoide, carotenoide), antispastică (polifenoli), hemostatică (tanin, vitamină K).

Indicaţii:

- ✦ intern: inflamaţii respiratorii, în particular cele însoţit de tuse (faringită, traheită, bronşită), afecţiuni inflamatoare/ ulcerative digestive inclusiv ulcer peptic;
- ✦ extern: afecţiuni inflamatoare/ ulcerative cutanate (furuncule, răni, ulcere, ulcer varicos), hemoroizi.

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de pătlagină, individul îşi oblojeşte rănile sufletului prin interiorizare lucidă.

Verbasci flores

Nume, familie: *Verbascum phlomoides*, *V.thapsus*, *V.thapsiforme*, *V.speciosum*, *Scrophulariaceae*, lumânărică.

Părţi folosite: flori.
Constituenţi: poliholozide, glicozide iridoidice (aucubozidă, ajugol, catalpozidă, catalpol, harpagozidă, harpagidă); alte componente: flavonoide, acizi fenolici, lignani heterozidici, derivaţi fenilpropanoidici ai glicozidelor (verbascozidă), saponine triterpenice şi steroidice, steroli (β-sitosterol, stigmasterol), digiprolactonă, carotenoide, lipide (gliceride ale câtorva acizi graşi), oze.
Acţiuni: demulcent (poliholozide), expectorant (saponozide), antiinflamator (iridoide, steroli), analgezic (iridoide), sudorifică.
Indicaţii:
✦ intern: inflamaţii respiratorii, în particular cele însoţit de tuse (faringită, traheită, bronşită), afecţiuni inflamatoare/ ulcerative digestive, dureri articulare;
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de lumânărică, individul îşi vindecă rănile provocate de dispersarea în exterior, din suferinţă distilând luciditatea.

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL VI

Bruneton J. – *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, Technique et Documentation*, Lavoisier, Paris, 1993
Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol.1. Ed. Medicală, Bucureşti, 1998
Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol. 2. Ed. Medicală, Bucureşti, 2001
Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol.3. Ed. Medicală, Bucureşti, 2005

CAPITOLUL VII
PLANTE MEDICINALE ŞI FITOCOMPUŞI CU POTENŢIAL ANTIINFECŢIOS

NOŢIUNI CHEIE

Remedii vegetale antiinfecţioase. Infecţii urinare: arbutozidă (*Vitis idaeae folium, Uvae ursi folium*) şi uleiuri esenţiale de ienupăr, coriandru, cimbru. Infecţii respiratorii : ulei esenţial de eucalipt. Infecţii digestive. Infecţii cutanate (brusture). Clasificarea plantelor medicinale cu potenţial antiinfecţios în funcţie de fitocompuşii biologic activi: poliine (brusture, pir), heterozide de hidrochinonă (merişor, stugurii ursului), uleiuri esenţiale cu hidrocarburi monoterpenice (lămâie, pin, ienupăr), alcooli, fenoli şi esteri terpenoidici (levănţică, coriandru, bergamote, portocal, trandafir, mentă, măghiran, cimbru, cimbrişor, şovârf), aldehide monoterpenice (citronelă), cetone monoterpenice (salvie, isop, rozmarin), oxizi monoterpenici (eucalipt, niauli, cardamom, mirt), lactone sesquiterpenice (iarbă mare), metil-eteri aromatici (coriandru, anason stelat, anason, busuioc), aldehide aromatice (scorţişoară), compuşi cu sulf (usturoi, ceapă), răşini (propolis)

Remedii vegetale antiinfecţioase

VII.1. Infecţii urinare

Cele mai importante antiseptice urinare sunt remediile fitoterapice conţinând arbutozidă (*Vitis idaeae folium, Uvae ursi folium*) şi cele cu uleiuri esenţiale antimicrobiene.

Remediile fitoterapice cu arbutozidă (*Vitis idaeae folium, Uvae ursi folium*) ar trebui luate:

- de trei ori pe zi în timpul infecţiilor acute; ar trebui, de asemenea, luate albastru de metilen şi/sau metenamină – pot vindeca infecţia, evitând necesitatea de a lua antibiotice; totuşi dacă nu se produce nicio ameliorare sau apare febră, ar trebui luate antibiotice, preferabil pe baza unei antibiograme (în mod ideal, la primele semne de infecţie ar trebui luată o urocultură);
- o dată pe zi la culcare timp de săptămâni şi chiar luni pentru a preveni recidiva;

Uleiurile esenţiale pot fi folosit în timpul infecţiei acute pentru a evita antibioticele, dar cea mai importantă utilizare a lor este pentru a preveni recidivele, când metode mai puţin agresive (precum plantele cu arbutozidă, albastru de metilen, metenamină) au eşuat. Se pot folosi şi antibiotice în doze reduse administrate perioade îndelungate, dar există o probabilitate mare de a induce rezistenţă.

Ar trebui folosite prin rotaţie câteva uleiuri esenţiale, de de exemplu UE de melaleuca (tea tree), UE de coriandru şi UE de cimbru – fiecare ar trebui administrat timp de 10 zile (întâi 10 zile UE de melaleuca 4-5 picături de 3 ori pe

zi, ulterior 10 zile UE de coriandru 4-5 picături de 3 ori pe zi, ulterior 10 zile UE de cimbru 2-3 picături de 3 ori pe zi), totalizând un interval de 30 de zile. Această schemă de 30 de zile ar trebui repetată timp de câteva luni, verificând periodic eficienţa prin uroculturi. Doza pe administrare ar trebui stabilită în funcţie de toleranţa individuală, care ar trebui stabilită prin administrarea de doze crescute progresiv, începând cu o picătură pe administrare şi crescând cu o picătură pe administrare, oprindu-ne la doza maximă tolerată confortabil de pacient (dar nu mai mare de 8 picături pe administrare pentru UE de melaleuca şi pentru UE de coriandru şi nu mai mare de 5 picături pe administrare pentru UE de cimbru). Această doză maximă ar trebui menţinută pentru restul perioadei de 10 zile. Aceasta ar trebui să fie şi doza folosit însă de la început în următoarele perioade de 30 de zile. La reluările ulterioare ale curei de 30 de zile de UE nu mai este necesar să fie testată din nou toleranţa pacientului. Dacă însă toleranţa pacientului scade, doză pe administrare ar trebui scăzută corespunzător. Iată un exemplu de testare a toleranţei unui pacient în timpul primei perioade de 30 de zile:

Dacă însă toleranţa pacientului scade, doză pe administrare ar trebui scăzută corespunzător. Iată un exemplu de testare a toleranţei unui pacient în timpul primei perioade de 30 de zile (la care 4 picături pe administrare se dovedeşte a fi doza maximă tolerată confortabil):

(doză de dimineaţă | prânz | seară)

ziua 1: 1 picătură | 2 picături | 3 picături

ziua 2: 4 picături | 4 picături | 4 picături

ziua 3: 4 picături | 4 picături | 4 picături

UE ar trebui luat pe stomacul gol pe puţin zahăr sau miere (o linguriţă) sau în apă (cam jumătate de pahar), şi imediat după ar trebui ingerat ceva blând (apă, lapte, pâine, orez fiert, piure de cartofi, etc.) pentru a îndepărta UE şi a preveni efectul lui iritant asupra cavităţii bucale, a faringelor şi a esofagului. După 15-30 minute pacientul poate mânca (dacă doreşte).

De la o perioadă de 30 de zile la următoarea, cele trei uleiuri esenţiale pot fi modificate – pentru alegere se poate folosi următorul arbore de decizie:

✦ asociere cu astenie, epuizare, oboseală generală, slăbiciune:

- *Coriandri aetheroleum* – tonic, neurotonic, stimulant, stomahic, antiinflamator, analgezic;
- *Thymi aetheroleum* – tonic general, neurotonic, cardiotonic, uterotonic, tonic sexual;
- *Origani aetheroleum* – imunostimulator;
- asociere cu agitaţie, îngrijorare: Basilici aetheroleum – antiinflamator, analgezic, imunomodulator, hipotensiv, neuroreglator.
- se doreşte efect afrodisiac:

- *Cinnamomi aetheroleum*;
- asociere cu tendinţă la lipotimie/ hipotensiune arterială: *Caryophylli aetheroleum* – antiinflamator, analgezic;

✦ asociere cu greaţă, dureri, indigestie, gust amar, senzaţie de căldură: Menthae aetheroleum – antiinflamator, analgezic, anestezic, stimulant digestiv, carminativ, antiemetic, stomahic, colagog-coleretic, mucolitic, expectorant;

✦ *Citronellae aetheroleum* – unele chemotipuri sunt sedative (şi vasodilatatoare), alte sunt tonice (general, cardiotonic, neurotonic, uterotonic);

✦ *Inulae aetheroleum* (asociere cu spasme intestinale, afecţiuni biliare) – nu este disponibil pe scară largă;

În mod ideal, ar trebui efectuată o aromatogramă, dar aceasta nu este disponibilă pe scară largă.

Alte remedii fitoterapice:

✦ Se doreşte efect antibiotic:
- *Graminis rhizoma* – diuretic, sudorific, laxativ, demulcent;

✦ Se doreşte efect antiinflamator:
- *Millefolii flores* – vulnerar, stomahic, stimulează digestia, colagog, antispastic, hemostatic, imunomodulator, bactericid;
- Se doreşte efect sedativ, diuretic şi depurativ:
  - astringent, antidiareic şi hemostatic/ stiptic, vasoconstrictor: Lamii herba et flores – demulcent, vulnerar, expectorant;
  - laxativ, afrodisiac: Galii herba – antispastic;

VII.2. Infecţii respiratorii

Cele mai multe au o etiologie virală, făcând antibioticele inutile. În schimb, pot fi folosite uleiuri esenţiale. Prima alegere ar trebui să fie UE de eucalipt (este antibacterian şi antiviral, antiinflamator, expectorant, mucolitic) 10 picături de 3 ori pe zi. Doze mai mici pot fi folosite dacă acesta nu este bine tolerat. UE poate fi luat pe miere sau zahăr, dar încă şi mai bine este să fie luat într-un pahar de infuzie de plante expectorante şi antiinflamatoare.

✦ UE de eucalipt este cea mai bună alegere dacă pacientul îşi simte mintea ceţoasă / tulbure;

✦ Dacă senzaţia preponderentă este de slăbiciune, oboseală:
- *Pini aetheroleum* (UE de pin) poate fi o alegere mai bună (mai ales la diabetici);
- sau chiar *Thymi aetheroleum* (UE de cimbru) dacă este dorit un efect antiinfecţios mai puternic;
- *Rosmarini aetheroleum* – tonic general şi cardiotonic;
- *Cardamomi aetheroleum* – tonic, stimulant, stomahic, carminativ, antispastic, antiinflamator, expectorant;

- asociere cu agitaţie, îngrijorare – Basilici aetheroleum – antiinflamator, analgezic, imunomodulator, hipotensiv, neuroreglator.
- se doreşte efect afrodisiac: Cinnamomi aetheroleum;

✦ Dacă senzaţia preponderentă este de astenie, depresie:
- *Hyssopi aetheroleum* – tonic, stimulant;

✦ Dacă tuse este proeminentă şi expectoraţia este dificilă, uleiurile ar trebui alese esenţiale cu efecte mucolitice şi expectorante:
- *Menthae aetheroleum* (febră înaltă, senzaţie de căldură, diaree asociate);
- *Juniperi aetheroleum* (simptome urinare asociate);
- *Lavandulae aetheroleum* (asociere cu agitaţie, durere de cap);
- *Salviae aetheroleum* (asociere cu tulburări menstruale);
- *Inulae aetheroleum* (asociere cu spasme intestinale, tulburări biliare) – nu este larg disponibil;
- *Myrti aetheroleum* – antiinflamator;

VII.3. Infecţii intestinale (enterocolită)

Simptomul predominant este diareea, dar adesea se asociază dureri intestinale şi flatulenţă. O bună primă alegere este UE de coriandru.

✦ *Juniperi aetheroleum*;

✦ *Lavandulae aetheroleum* (asociere agitaţie, durere de cap);

✦ *Juniperi aetheroleum* (asociere cu simptome urinare);

✦ *Neroli aetheroleum* (asociere cu depresie, oboseală);

✦ *Menthae aetheroleum* (febră înaltă, senzaţie de căldură);

✦ *Majoranae aetheroleum* – asociere cu simptome psihologice/ neurologice/ reumatismale, în special funcţionale (stres, anxietate, agitaţie, insomnie, obsesie, convulsii, palpitaţii, hipertensiune arterială, dureri funcţionale toracice şi/sau abdominale, dispnee funcţională, nevralgie, dureri articulare, dureri musculare)

✦ Asociere cu astenie, epuizare, oboseală generală, slăbiciune:

- *Rosmarini aetheroleum*;
- *Thymi aetheroleum* – dacă se doreşte un efect antibiotic mai puternic;
- *Origani aetheroleum* – dacă sunt dorite un efect antibiotic încă şi mai puternic şi un efect imunostimulator;
- dacă este dorit un efect afrodisiac:

□ *Cinnamomi aetheroleum*;

□ asociere cu tendinţă la lipotimie / hipotensiune arterială: *Caryophylli aetheroleum* – antiinflamator, analgezic;

- asociere cu agitaţie, îngrijorare – Basilici aetheroleum – antiinflamator, analgezic, imunomodulator, hipotensiv, neuroreglator.

- ✦ Eucalypti aetheroleum – simptome respiratorii asociate;
- ✦ Niaouli aetheroleum – antiinflamator, imunostimulator;
- ✦ Myrti aetheroleum – se doreşte efect antibacterian puternic;
- ✦ Inulae aetheroleum (spasme intestinale, afecţiuni biliare) – nu este larg disponibil;

VII.4. Infecţii / inflamaţii cutanate

Administrare internă de remedii depurative şi antiinfecţioase, printre cele mai frecvent folosite fiind brusturele (Bardanae radix et folium) – infecţii cutanate (dermatită, furunculoză, acnee, panariţii, ulcer varicos).
Administrare externă (locală) de remedii antiinflamatoare, emoliente.

- ✦ Calendulae flores – leziuni cutanate (ulcere, inclusiv ulcer varicos, răni, crăpături / fisuri, arsuri, muşcături de insecte, erupţii, degerături);
- ✦ Chamomillae flores – vindecarea rănilor (promovează granulaţia şi regenerarea tisulară în arsuri şi ulcere), eczemă/ dermatită, crăpături / fisuri, echimoze, degerături, muşcături de insecte.
- ✦ Millefolii flores – leziuni cutanate (răni, dermatită, arsuri);
- ✦ Plantaginis folium – afecţiuni cutanate inflamatoare/ ulcerative (furuncule, răni, ulcere, ulcer varicos),
- ✦ Propolis – infecţii / inflamaţii cutanate;
- ✦ Scrophulariae herba – arsuri, arsuri solare, erupţii
- ✦ Ajugae herba – răni, arsuri, ulcere şi inflamaţii cutanate (erizipel etc.).
- ✦ Populi gemmae – afecţiuni cutanate uscate.

VII.5. Clasificarea plantelor medicinale cu potenţial antiinfecţios în funcţie de fitocompuşii biologic activi

VII.5.1. Poliine

Bardanae radix et folium
Nume, familie: *Arctium lappa*, *Asteraceae*, brusture.
Părţi folosite: rădăcină şi frunză.
Constituenţi: 50% inulină, bogat în compuşi polinesaturaţi: poliine [arctinone, arctinoli, arctinal, acid arctic, lapafeni (care rezultă din adiţia arctinalului la o lactonă guaianolidică)] şi polialchene. gustul amar al frunzelor este imprimat de arctiopicrină, o lactonă germacranolidică sesquiterpenoidică.
Acţiuni: antibiotic şi antifungic (datorită compuşilor polinesaturaţi), coleretic, stomahic (compuşi amari), depurativă (laxativ, diuretic, sudorific), antitumoral.

Efecte psihoemoţionale: Brusturele este util pentru cei care acţionează fie excesiv, fie derizoriu: le redă stabilitatea şi cumpătarea, bunul simţ în hotărâri şi în fapte.

Indicaţii:

✦ intern şi extern: infecţii cutanate (dermatită, furunculoză, acnee, panariţii, ulcer varicos), afecţiuni bucale (stomatită, afte);

✦ intern: afecţiuni biliare (depozit şi calculi biliari), infecţii urinare

Graminis rhizoma

Nume, familie: *Agropyron repens/ Triticum repens/ Elytrygia repens/ Elymus repens*, *Poaceae*, pir.

Părţi folosite: rizom, rădăcină şi stem.

Constituenţi: glucide (triticină, inozitol, manitol, mucilagiu), ulei volatil (în special agropiren, o poliină), carotenoide, vitamine din complexul B, acid salicilic, săruri de potasiu.

Acţiuni: diuretic, sudorific, laxativ, antibiotic şi antifungic (agropiren), demulcent.

Indicaţii: intern pentru infecţii urogenitale (cistită, uretrită, prostatită), calculi urinari, gută, hipertensiune arterială.

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de pir, individul istovit de fricţiunea cu mediul, revine la nucleul originar, redobândindu-şi conştiinţa identităţii şi a vitalităţii primare.

VII.5.2. Heterozide de hidrochinonă

Vitis idaeae folium

Nume, familie: *Vaccinium vitis idaea*, *Ericaceae*, merişor.

Părţi folosite: frunze.

Constituenţi: arbutozidă şi derivaţii ei, flavonoide, tanin, triterpene (acid ursolic).

Acţiuni: antiseptic urinar (arbutozidă), diuretic (flavonoide, triterpene), antidiareic, hemostatic (tanin), antiinflamator (triterpene, acidul ursolic inhibă complementul seric).

Indicaţii: intern pentru infecţii urogenitale (cistită, pielonefrită, uretrită, leucoree). Arbutozida este mai activă la un pH de 8-8,5 – de aceea se recomandă alcalinizarea urinei, prin administrarea concomitentă de bicarbonat de sodiu.

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de merişor, individul îşi cristalizează voinţa şi intenţiile, îşi conturează distinct personalitatea şi interacţionează cu semenii de pe o poziţie strict delimitată.

Uvae ursi folium

Nume, familie: *Arctostaphylos uva-ursi*, *Ericaceae*, strugurii ursului.

Părţi folosite: frunze.

Constituenţi: arbutozidă şi derivaţii ei, flavonoide, tanin, triterpene (uvaol, acid ursolic, acid oleanolic).

Acţiuni: antiseptic urinar (arbutozidă), diuretic (flavonoide, triterpene), antidiareic, hemostatic (tanin), antiinflamator (triterpene), antilitiazic.
Indicaţii: intern pentru infecţii urogenitale (cistită, pielonefrită, uretrită, leucoree), diaree, calculi urinari şi biliari. Bicarbonatul de sodiu ar trebui luat împreună cu preparatul de strugurii ursului când acesta este folosit pentru efectele antiseptice.
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de strugurii ursului, individul învaţă să lupte pentru a-şi afirma drepturile.

Uleiuri esenţiale

Vom utiliza o clasificare bazată pe principalele componente.
Cu privire la doză, se recomandă începerea cu cea mai mică doză posibilă (1-2 picături pe administrare) şi creşterea progresivă până la doză suportată confortabil, în general fără a depăşi 5 picături pe administrare. Doza uzuală este aşadar 1-5 picături pe administrare. Administrarea se poate face o dată sau de mai multe ori pe zi (de obicei de maxim 6 ori pe zi, dar nu mai mult de 15-20 picături în total) în funcţie de necesităţi:
- dacă se urmăreşte doar un efect sedativ/ calmant seara înainte de culcare, se va administra o dată pe zi (de exemplu UE de lavandă);
- dacă se urmăreşte doar un efect energizant în timpul zilei poate administra de 1-2 ori pe zi (dimineaţa sau dimineaţa şi la prânz, de exemplu UE de rozmarin);
- dacă se urmăreşte un efect antiseptic susţinut (într-o infecţie acută, de exemplu) se va administra de 3 ori pe zi (de exemplu, UE de origan);
- dacă se urmăreşte un efect de prevenire a infecţiilor se va administra doar o dată pe zi, mai degrabă seara (de exemplu ulei esenţial de tea-tree).
În general nu se va depăşi doza de 5 picături pe administrare şi doza totală de 15-20 picături în 24 de ore (în funcţie de tipul de ulei esenţial).

VII.5.3. Hidrocarburi monoterpenice

Citri aetheroleum
UE de lămâie
Nume, familie: *Citrus limonum*, *Rutaceae*, lămâie.
Părţi folosite: UE extras din pericarpul lămâilor.
Constituenţi: monoterpene (limonen, terpineni, p-cimen, terpinolen, felandren), sesquiterpene, aldehide, cumarine.
Acţiuni: antibacterian, antiseptic, antiviral, litolitic, sedativ, stomahic, carminativ;
Indicaţii: [intern] infecţii respiratorii, digestie deficitară, calculi urinari, insomnie, coşmaruri, afecţiuni venoase (insuficienţă venoasă, tromboză);

Pini aetheroleum
UE de pin
Nume, familie: *Pinus silvestris*, *Pinaceae*, pin.
Părţi folosite: UE extras din frunze.
Constituenţi: monoterpene (pineni, caren, limonen), sesquiterpene, esteri.
Acţiuni:
✦ antiseptic, antifungic;
✦ creşte tonusul: neurotonic, tonic sexual, creşte tensiunea arterială, efect de tip corticoid;
✦ antidiabetic;
Indicaţii:
✦ intern:
• infecţii respiratorii, dureri musculare, dureri articulare (artrită etc.);
• congestie uterină, insuficienţă testiculară;
• scleroză multiplă, alergii;
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de pin, individul se descotoroseşte de tendinţa de a se autoînvinovăţi şi îşi recapătă demnitatea.
Terebinthinae aetheroleum
UE de terebentină
Nume, familie: *Pinus spp*, *Pinaceae*, pin.
Părţi folosite: terebentina este o oleorezină obţinută din diverse specii de *Pinus*
Constituenţi: monoterpene (pineni, caren, camfen, felandren).
Acţiuni: antiseptic, antiinflamator, expectorant, antispastic, litolitic, rubefiant;
Indicaţii:
✦ intern:
• infecţii respiratorii;
• dureri articulare;
• slăbiciune, astenie, tendinţă la lipotimie;
• calculi urinari, calculi biliari,

Juniperi aetheroleum
UE de ienupăr
Nume, familie: *Juniperus communis*, *Cupresaceae*, ienupăr.
Părţi folosite: Ulei esenţial extras din fructe.
Constituenţi: monoterpene (pineni, limonen, sabinen, terpinen, mircen), alcooli monoterpenici, sesquiterpene, esteri, aldehide şi cetone, cumarine.
Acţiuni:
✦ antiseptic, antiinflamator, analgezic, antispastic, expectorant, diuretic, antilitiazic;

Indicaţii:
✦ intern:
- infecţii respiratorii (rinită, bronşită), digestive (enterocolită) şi urinare;
- nevralgie, dureri articulare, spasme intestinale, digestie deficitară, calculi biliari;

Precauţii
✦ poate induce hematurie;
Efecte psihoemoţionale: Ienupărul stârneşte puterea focului armonizator, prin care sunt sublimate, deopotrivă, apatia inerţiei, înverşunarea orgolioasă şi dispersarea anxietăţii.

VII.5.4. Alcooli, fenoli şi esteri terpenoidici

Lavandulae aetheroleum
UE de levănţică
Nume, familie: *Lavandula spp*, *Lamiaceae*, levănţică.
Părţi folosite: UE extras din somităţile florale proaspăt recoltate.
Constituenţi: alcooli (linalol, terpinenol, terpineol, borneol, geraniol, lavandulol), esteri, oxizi, hidrocarburi aldehide şi cetone, sesquiterpene, lactone, cumarine.
Acţiuni:
✦ antibacterian, antiinflamator, vulnerar, analgezic, antispastic;
✦ mucolitic, expectorant;
✦ sedativ, scade tensiunea arterială;
✦ tonic general, neurotonic, cardiotonic
Indicaţii:
✦ intern:
- infecţii respiratorii (rinită, faringită, sinuzită, otită, traheită, bronşită), digestive (enterocolită);
- dureri articulare (artrită, osteoartrită / artroză), nevralgie;
- insomnie, agitaţie, palpitaţii, dureri toracice funcţionale, spasme intestinale;

✦ extern:
- răni, arsuri, ulcer varicos, flebită, paraflebită, dermatită infecţioasă/ alergică, prurit, acnee, infecţii fungice;
- băi aromatice cu efect calmant;
- folosit pe scară largă în industria cosmetică;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de lavandă, individul deprinde discernământul emoţional, care-i permite să distingă influxurile emoţionale folositoare de cele nocive, preluându-le doar pe cele aflate în concordanţă cu forul său intim.

Coriandri aetheroleum
UE de coriandru

Nume, familie: *Coriandrum sativum*, *Apiaceae*, coriandru.
Părţi folosite: ulei esenţial extras din fructe
Constituenţi: alcooli monoterpenici (predominant linalol, dar şi geraniol, borneol), cetone (camfor), hidrocarburi monoterpenice, cumarine şi furanocumarine.
Acţiuni:
✦ antibacterian, antiseptic, antiviral, antiinflamatoare, analgezic;
✦ tonic, neurotonic, stimulant, stomahic;
Indicaţii:
✦ intern:
- infecţii digestive (enterocolită) şi urinare;
- oboseală, astenie, oboseală;
- afecţiuni digestive asociate cu digestie lentă, acumulare de gaz (în stomac, intestine), indigestie;
- osteoartrită / artroză;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de coriandru, individul îşi sublimează mânia în dârzenia temerităţii.

Bergamotae aetheroleum
UE de bergamote
Nume, familie: *Citrus aurantium* ssp *bergamia*, *Rutaceae*, bergamote.
Părţi folosite: ulei esenţial extras din pericarpul fructelor.
Constituenţi: esteri (până la 29% linalil acetat), alcooli monoterpenici (linalol, geraniol, nerol, terpineol), monoterpenă aldehide (geranial, neral), hidrocarburi monoterpenice (limonen, α-pinen), cumarine.
Acţiuni:
✦ tonic, stimulant, stomahic în doze reduse;
✦ sedativ, calmant, antispastic, antibacterian (pe coci) în doze înalte;
✦ hipotensiv;
Indicaţii:
✦ intern:
- depresie, agitaţie, insomnie;
- tulburări funcţionale digestive: anorexie, meteorism, spasme intestinale;

Neroli aetheroleum (Naphae aetheroleum)
UE de floare de portocal
Nume, familie: *Citrus aurantium* ssp *aurantium*, *Rutaceae*, portocal.
Părţi folosite: UE extras din bobocii florali
Constituenţi: alcooli monoterpenici (linalol, terpineol, geraniol, nerol, nerolidol, farnesol), hidrocarburi monoterpenice (pineni, limonen), aromatic alcooli, esteri, aldehide, cetone.

Acţiuni:
✦ antibacterian (Escherichia coli, Mycobacterium tuberculosis), antiparazitar, antiinflamator;
✦ neurotonic, tonic digestiv, flebotonic, antidepresiv;
✦ hipotensiv;
Indicaţii:
✦ intern: infecţii respiratorii (bronşită, pleurezie, tuberculoză), digestive (enterocolită);
• depresie, oboseală, digestie deficitară, varice, hemoroizi, pentru a menţine tonusul uterin în timpul naşterii;
• hipertensiune arterială;

Rosae aetheroleum
UE de roze/ trandafir
Nume, familie: *Rosa damascena*, *R.rugosa*, *Rosaceae*, trandafir.
Părţi folosite: UE extras din petale.
Constituenţi: alcooli monoterpenici predominant geraniol, de asemenea citronelol, nerol, linalol şi aldehidele corespunzătoare, alcooli sesquiterpenici (farnesol), esteri, eugenol.
Acţiuni:
✦ antibacterian, neurotonic, vulnerar, afrodisiac;
Indicaţii:
✦ intern:
• afecţiuni respiratorii (bronşită, astm, tuberculoză);
• astenie sexuală, impotenţă, frigiditate;
✦ extern:
• răni, afte, gingivită, entorse, luxaţii;
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de trandafir, individul înţelege că loviturile sorţii sunt ineluctabile, dar reuşeşte ca, în mijlocul patimilor, să perceapă bucuria vieţii.

Menthae aetheroleum
UE de mentă
Nume, familie: *Mentha piperita*, *Lamiaceae*, mentă.
Părţi folosite: UE extras din frunzele şi somităţile florale proaspăt recoltate.
Constituenţi: alcooli monoterpenici (predominant mentol, dar şi neomentol, izomentol, neoizomentol, piperitol, piperitenol, izopiperitenol), cetone (cele corespunzătoare alcoolilor, mentona fiind dominantă; de asemenea pulegonă), esteri mai ales ai mentolului, oxizi (1,8-cineol = eucaliptol, piperitonoxid), hidrocarburi monoterpenice (pineni, limonen), sesquiterpene, cumarine.
Acţiuni:

✦ bactericid, antiviral, fungicid, vermicid, antiinflamator (mai ales pe intestin şi pe tractul urinar);
✦ stimulant digestiv : carminativ, antiemetic, stomahic, colagog-coleretic;
✦ analgezic, anestezic (mentol);
✦ mucolitic (mentonă), expectorant;

Indicaţii:
✦ intern:
- infecţii respiratorii superioare (rinită, faringită, sinuzită, otită), digestive (enterocolită) şi genitourinare (cistită, prostatită);
- astenie, durere de cap, hipotensiune arterială, tendinţă la lipotimie;
- afecţiuni hepatice (hepatită, ciroză);
- tulburări/ simptome digestive funcţionale: indigestie, greaţă/ vărsături (inclusiv rău de mişcare şi greaţă în timpul sarcinii), dureri gastrice/ intestinale, atonie gastrică/ intestinală;

✦ extern: nevralgie, durere de cap, dermatită, urticarie, prurit;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de mentă, individul înţelege că detaşarea nu se construieşte prin izolarea de lume, ci prin totala cufundare în clocotitorul ei tumult, urmată de sublimare şi transcendere.

Majoranae aetheroleum
UE de măghiran
Nume, familie: *Majorana hortensis*, *Lamiaceae*, măghiran.
Părţi folosite: UE extras din somităţile florale.
Constituenţi: hidrocarburi monoterpenice (pineni, sabinen, mircen, terpineni, terpinolen, limonen, p-cimen, felandreni), alcooli monoterpenici (linalol, terpinenol, terpineol, tuianoli, geraniol, eugenol), sesquiterpene (cariofilen, humulen), esteri, metil-eteri aromatici.
Acţiuni:
✦ antibacterian, analgezic;
✦ stomahic, diuretic;
✦ vasodilatator şi hipotensiv, sedativ/ calmant, anafrodisiac;

Indicaţii – pentru administrare internă:
✦ infecţii respiratorii (rinită, faringită, sinuzită, otită, traheită, bronşită), digestive (enterocolită);
✦ stres, anxietate, agitaţie, insomnie, obsesii (inclusiv sexuale), convulsii, palpitaţii, hipertensiune arterială, dureri funcţionale toracice şi/sau abdominale, dispnee funcţională;
✦ nevralgie, dureri articulare, dureri musculare;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de măghiran, individul înţelege valoarea prieteniei, a sprijinului compasiv şi totodată învigorant.

Thymi aetheroleum
UE de cimbru
Nume, familie: *Thymus vulgaris, Lamiaceae*, cimbru.
Părţi folosite: UE extras din părţile aeriene înflorite.
Constituenţi: există mai multe chemotipuri care se deosebesc prin componentul predominant, care poate fi geraniol, linalol, p-cimen, alcooli monoterpenici (tuianol, terpinenol, cis-mirtenol, linalol) sau fenoli monoterpenici (timol şi carvacrol). Alţi constituenţi: hidrocarburi monoterpenice (terpinen, mircen, p-cimen), esteri.
Acţiuni:
✦ antibacterian, antiviral, antifungic, antiparazitar;
✦ tonic general, neurotonic, cardiotonic, uterotonic, tonic sexual;
Indicaţii:
✦ intern:
• infecţii respiratorii (rinită, faringită, amigdalită, sinuzită, otită, traheită, bronşită, bronhopneumonie, pleurezie, tuberculoză), digestive (stomatită, enterocolită bacteriană, virală, fungică, parazitară) şi genitourinare (cistită, pielonefrită, uretrită, prostatită, balanită, vulvovaginită, cervicită, endometrită, salpingită);
• astenie, epuizare, oboseală generală, slăbiciune (inclusiv astenia din insuficienţa cardiacă);
Indicaţii: este dermocaustic, iritant pe mucoase şi hepatotoxic.
Efecte psihoemoţionale: Cimbrul este util pentru individul care este pe punctul de a ceda; îi dă capacitatea de a îndura până la capăt.

Serpylli aetheroleum
UE de cimbrişor
Nume, familie: *Thymus serpyllum, Lamiaceae*, cimbrişor.
Părţi folosite: UE extras din părţile aeriene înflorite.
Constituenţi: monoterpenă fenoli (timol şi carvacrol), hidrocarburi monoterpenice (pinen, terpinen, p-cimen), alcooli monoterpenici (linalol, borneol, geraniol, terpineol, terpinenol) sau. Alţi constituenţi: esteri.
Acţiuni:
✦ antibacterian, antiviral, antifungic, antiparazitar;
✦ tonic general, neurotonic, tonic digestiv (stomahic);
✦ analgezic
indicaţii:
✦ intern:
• infecţii respiratorii (gripă, bronşită, tuberculoză), digestive (enterocolită) şi urinare (cistită, pielonefrită);

•astenie, oboseală, nevroze;
•nevralgie, dureri articulare;

Origani aetheroleum
UE de origan/ şovârv
Nume, familie: *Origanum vulgaris*, *Lamiaceae*, origan, şovârv.
Părţi folosite: UE extras din somităţile florale.
Constituenţi: fenoli monoterpenici, mai ales carvacrol şi metil-eterului lui; alţi constituenţi: hidrocarburi monoterpenice (pineni, terpinen, p-cimen, mircen, limonen, camfen), sesquiterpene (cariofilen), alcooli monoterpenici (linalol, terpinenol, terpineol, borneol), esteri, cetone, oxizi.
Acţiuni:
✦antimicrobian cu spectru larg, tonic general, imunostimulator;
Indicaţii:
✦intern:
•infecţii respiratorii (rinită, faringită, amigdalită, sinuzită, otită, traheită, bronşită, bronhopneumonie), digestive (enterocolită) şi urinare (cistită, pielonefrită);
•astenie, hipotensiune arterială;
Efecte psihoemoţionale: Îndrumat de şovârv individul înţelege că domină ambianţa cel care se domină pe sine; pentru a se controla însă, trebuie să se preţuiască drept ceea ce este. În sintonanţă cu sine, un adevărat conducător îşi ajută semenii să intre în comuniune cu ei înşişi şi cu rânduielile naturii.

VII.5.5. Aldehide monoterpenice
Citronellae aetheroleum
UE de citronelă
Nume, familie: *Cymbopogon spp*, *Poaceae*, citronelă.
Părţi folosite: UE extras din frunze.
Constituenţi: dominante sunt fie aldehidele monoterpenice (neral, geranial, citronelal), fie alcoolii monoterpenici (geraniol, linalol, nerol, citronelol, borneol); altele: hidrocarburi monoterpenice (limonen), alcooli sesquiterpenici, esteri, aldehide, cetone (camfor), aromatic metil-eteri.
Acţiuni:
✦antibacterian, antifungic, antiviral, antiinflamator;
✦unele chemotipuri sunt sedative (şi vasodilatatoare), altele sunt tonice (general, cardiotonic, neurotonic, uterotonic);
Indicaţii:
✦intern: infecţii bacteriene şi virale respiratorii, digestive şi genitourinare;

VII.5.6. Cetone monoterpenice

Salviae aetheroleum

UE de salvie

Nume, familie: *Salvia officinalis*, *S.fruticosa*, *S.lavandulifolia*, *S.sclarea*. *Lamiaceae*, salvie.

Părţi folosite: UE extras din frunze şi din somităţile florale.

Constituenţi: cei mai importanţi constituenţi sunt cetonele monoterpenice (tuionă, camfor) în *S.officinalis*, 1,8-cineol în *S.fruticosa* şi *S.lavandulifolia*, esteri (linalil acetat) în *S.sclarea*.

Acţiuni:

- ✦ antibacterian, antifungic, antiviral;
- ✦ estrogenic şi emenagog;
- ✦ diferitele specii au diverse efecte:
  - UE de *S.officinalis* este mucolitic, lipolitic, colagog-coleretic, reglează circulaţia sângelui, vulnerar;
  - UE de *S.sclarea* este antispastic, anticonvulsivant, afrodisiac, flebotonic, scade colesterolemia şi glicemia;
  - UE de *S.lavandulifolia* este tonic, stimulant, analgezic;
- ✦ antalgic

Indicaţii:

- ✦ intern:
  - infecţii respiratorii (rinită, faringită, sinuzită, bronşită), digestive (enterită virală) şi genitale;
  - amenoree, oligomenoree, premenopauză;
  - UE de *S.officinalis* este folosit în afecţiuni biliare şi circulatorii;
  - UE de *S.sclarea* este folosit în afecţiuni venoase (varice, hemoroizi) şi metabolice (hipercolesterolemie, diabet);
  - UE de *S.lavandulifolia* este folosit în astenie, nevralgii;

Precauţii: utilizarea excesivă sau îndelungată poate provoca tahicardie, bufeuri, convulsii şi ameţeală din cauza intoxicaţiei cu tuionă.

Contraindicaţii: Ar trebui evitată în timpul sarcinii (salvia a fost folosită în mod tradiţional pentru stimularea musculaturii uterine) şi lactaţiei (scade secreţia lactată).

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de salvie, individul învaţă să-şi tempereze simţămintele excesive, să le dea glasul nobil al lucidităţii şi să le exprime resorbite în înţelepciunea creativităţii.

Hyssopi aetheroleum

UE de isop

Nume, familie: *Hyssopus officinalis*, *Lamiaceae*, isop.

Părţi folosite: UE extras din somităţile florale.
Constituenţi: principalii constituenţi sunt cetonele pinocamfonă şi izo-pinocamfonă şi t-linalooloxide.
Acţiuni:
✦ antimicrobian (antibacterian, antifungic, antiviral), antiinflamator;
✦ tonic, stimulant;
Indicaţii:
✦ intern:
• infecţii respiratorii (rinită, faringită, sinuzită, bronşită) şi urinare (cistită);
• astenie, depresie;
Precauţii: În doze înalte este neurotoxic: cetonele pinocamfonă şi izo-pinocamfonă sunt epileptogene, probabil din cauza acţiunii lor inhibitoare asupra respiraţiei celulare.
Efecte psihoemoţionale: Isopul este util pentru cei care nu-şi dau drumul să trăiască, temându-se să-şi afle identitatea şi potenţialul ascuns; curăţându-se însă de obsesii şi de fobii, ei îşi descoperă esenţa.

Rosmarini aetheroleum
UE de rozmarin
Nume, familie: *Rosmarinus officinalis*, *Lamiaceae*, rozmarin.
Părţi folosite: UE extras din somităţile florale.
Constituenţi: principalii constituenţi sunt camfor, cineol, verbenonă; alţi: pineni, borneol.
Acţiuni:
✦ antibacterian, antifungic;
✦ diversele chemotipuri au diverse acţiuni, inclusiv tonic general şi cardiotonic.
Indicaţii:
✦ intern: infecţii respiratorii (sinuzită, otită, bronşită, pneumonie), digestive (enterocolită) şi genitourinare (cistită, vaginită);
Contraindicaţii: femei însărcinate (cetonele sunt neurotoxice şi au proprietăţi abortive).
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de rozmarin, individul dobândeşte inteligenţa discernământului afectiv, înţelegând că iubirea nu trebuie trimisă acolo unde nu are ecou şi nici oferită celor care nu ştiu să o aprecieze.

VII.5.7. Oxizi monoterpenici

Eucalypti aetheroleum
UE de eucalipt
Nume, familie: *Eucalipt globulus*, *Myrtaceae*, eucalipt.
Părţi folosite: UE extras din frunzele de eucalipt.

Constituenţi: principalul constituent este 1,8-cineol (eucaliptol).
Acţiuni:
✦ antimicrobian (antibacterian, antifungic, antiviral);
✦ antiinflamator, expectorant, mucolitic;
✦ chemotipul bogat în citronelal este de asemenea sedativ, calmant, hipotensiv.
Indicaţii: în special folosit pentru afecţiuni respiratorii;
✦ intern: infecţii respiratorii (rinită, faringită, amigdalită, sinuzită, otită, laringită, traheită, bronşită, bronhopneumonie), digestive (enterocolită) şi genitourinare (cistită, uretrită, prostatită, epididimită, vaginită, endometrită);
Contraindicaţii: copii, femei însărcinate (cetonele sunt neurotoxice şi au proprietăţi abortive).

Niaouli aetheroleum
Gomenol
Nume, familie: *Melaleuca viridiflora*, *Myrtaceae*.
Părţi folosite: UE extras din frunze.
Constituenţi: cineol, hidrocarburi monoterpenice (limonen, dipentene, α-pinen), alcooli monoterpenici (α-terpineol, nerolidol, viridiflorol), esteri (de α-terpenil).
Acţiuni:
✦ antimicrobian (antibacterian, antifungic, antiviral), antiinflamator, imunostimulator;
✦ divers acţiuni în funcţie de chemotip;
Indicaţii:
✦ intern: infecţii respiratorii (rinită, faringită, sinuzită, otită, bronşită, pneumonie, tuberculoză), digestive (enterocolită) şi genitourinare (cistită, vulvovaginită);
Contraindicaţii: viridiflorol are acţiune estrogenă -> prudenţă la femei însărcinate şi la fete la începutul pubertăţii.

Cardamomi aetheroleum
UE de cardamom
Nume, familie: *Elletaria cardamomum*, *Zingiberaceae*, cardamom.
Părţi folosite: UE extras din fructe.
Constituenţi: principalii constituenţi sunt oxizii (cineol) şi esterii monoterpenici (terpenil şi linalil acetat).
Acţiuni:
✦ antimicrobian (antibacterian, antihelmintic);
✦ tonic, stimulant, stomahic, carminativ, antispastic;
✦ antiinflamator, expectorant;
Indicaţii:
✦ intern:

- infecţii respiratorii (răceli, bronşită), digestive (paraziţi intestinali);
- tulburări digestive: digestie deficitară, indigestie, spasme intestinale, acumulare de gaz, durere toracică din cauza aerogastriei;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de cardamom, individul învaţă să-şi pună în valoare farmecul aparte şi să se exprime cu deschiderea firească a flexibilităţii.

Myrti aetheroleum
UE de mirt
Nume, familie: *Myrtus communis*, *Myrtaceae*, mirt.
Părţi folosite: ulei esenţial extras din frunze.
Constituenţi: principalul constituent este cineol.
Acţiuni: antimicrobian, antiinflamator, expectorant;
Indicaţii: [intern] infecţii respiratorii (faringită, sinuzită, bronşită), digestive (enterocolită) şi genitourinare (infecţii urinare, prostatită);

VII.5.8. Lactone sesquiterpenice

Inulae aetheroleum
UE de iarbă mare
Nume, familie: *Inula helenium*, *Asteraceae*, iarbă mare.
Părţi folosite: ulei esenţial extras din rădăcini şi rizomi.
Constituenţi: principalii constituenţi sunt lactonele sesquiterpenice (alantolactone, izoalantolactone).
Acţiuni:
- ✦ antibacterian, antifungic, antihelmintic;
- ✦ antiinflamator, mucolitic;
- ✦ coleretic, antispastic;

Indicaţii – pentru administrare internă:
- ✦ infecţii respiratorii (rinită, faringită, amigdalită, laringită, traheită, bronşită), digestive (enterocolită) şi genitourinare (cistită, vaginită);
- ✦ spasme intestinale, afecţiuni biliare;

Efecte psihoemoţionale: Iarba mare insuflă elanul ardent al dinamismului focalizat ferm şi constant, fără ocolişuri, ezitări sau deturnări, spre un scop bine definit.

VII.5.9. Metil-eteri aromatici

Caryophylli aetheroleum
UE de cuişoare
Nume, familie: *Eugenia caryophyllus*, *Myrtaceae*, cuişoare.
Părţi folosite: UE extras din bobocii florali.

Constituenţi: principalii constituenţi sunt eugenolul şi acetatul de eugenil; alţii: sesquiterpene (cariofilen).

Acţiuni:

✦ antibacterian, antifungic, antiviral, antiparazitar, antiinflamator, analgezic;

✦ stimulant, neurotonic, uterotonic, uşor afrodisiac, creşte tensiunea arterială;

✦ cauterizant când este aplicat local (în medicina dentară);

Indicaţii:

✦ intern:

- infecţii respiratorii (sinuzită, bronşită, tuberculoză), digestive (enterocolită, dizenterie amoebiană) şi genitourinare (cistită, endometrită, salpingită), infecţii virale (gripă, zoster, poliomielită), parazitoze (scabie, malarie);
- astenie (fizică şi intelectuală), nevralgie;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de cuişoare, individul pătrunde dincolo de aparenţe şi sondează profunzimile pentru a descoperi adevărul şi esenţa.

Anisi aetheroleum

UE de anason

Nume, familie: *Pimpinella anisum*, *Apiaceae*, anason.

Părţi folosite: UE extras din fructe.

Constituenţi: principalul constituent este E-anetol (90-95%), alături de metilchavicol (= estragol), aldehide (aldehida anisică), cetone (cetona anisică), acizi (acidul anisic), şi, de asemenea, hidrocarburi monoterpenice (pinen, felandren, mircen), alcooli monoterpenici (anisol, linalol, terpineol), alcooli sesquiterpenici (farnesol), hidrocarburi sesquiterpenice, esteri, cumarine. Dacă este depozitat inadecvat (expus la lumină şi aer), anetolul este oxidat la anisaldehidă şi acid anisic sau se condensează, producând dianetol.

Acţiuni:

✦ antiseptic, antibacterian, antihelmintic, antispastic, puternic psihoactiv, carminativ, analgezic, expectorant, colagog-coleretic, stomahic, tonic, stimulant (pe SNC, inimă şi respiraţie), intens estrogenic şi emenagog (prin dianetol), galactagog.

Indicaţii:

✦ intern: folosit în special pentru simptome funcţionale [digestive (dispepsie, mai ales în asociere cu acumulare de gaz şi/sau dureri spastice), respiratorii (dispnee funcţională, bronhospasm), cardiovasculare (palpitaţii sau dureri toracice funcţionale), endocrine feminine (amenoree şi oligomenoree, dismenoree, premenopauză, menopauză, lactaţie deficitară = hipogalactie), neurologice (dureri şi pareze funcţionale)], şi mai puţin pentru infecţii (paraziţi intestinali).

Contraindicaţii: din cauza acţiunii estrogenice, nu trebuie folosit la copii, la femei însărcinate sau cu cancer mamar ori genital.
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de anason, individul deprinde atracţia dezarmantă a dezinvolturii.

Anisi stellati aetheroleum
UE de anason stelat
Nume, familie: *Illicium verum*, *Schizandraceae* = *Illiciaceae*, anason stelat.
Părţi folosite: UE extras din fructe.
Constituenţi: principalul constituent este E-anetol (90%), alături de alţi fenol metil-eteri [metilchavicol (= estragol), Z-anetol, E-izoeugenol], aldehide (anisaldehidă), hidrocarburi monoterpenice (limonen, terpinen).
Acţiuni: antiseptic, antispastic, estrogenic.
Indicaţii: aceleaşi ca pentru Anisi aetheroleum.
Contraindicaţii: aceleaşi ca pentru Anisi aetheroleum.

Basilici aetheroleum
UE de busuioc
Nume, familie: *Ocimum basilicum*, *Lamiaceae*, busuioc.
Părţi folosite: UE extras din somităţile florale.
Constituenţi: principalii constituenţi (diferiţi la diversele chemotipuri) sunt chavicol metil-eter, eugenol metil-eter, eugenol, timol, linalol, γ-terpinen, p-cimen, camfor, alături de diverse hidrocarburi monoterpenice, alcooli monoterpenici, fenoli, sesquiterpene, esteri, aldehide, cetone, oxizi.
Acţiuni: antibacterian (pe coci gram pozitiv), antifungic, antiviral, antiparazitar prin eugenol şi timol, antiinflamator, analgezic, decongestionant, imunomodulator, tonic şi stimulant, puternic antispastic, hipotensiv, neuroreglator (prin acţiune asupra bulbului şi a sistemului nervos simpatic).
Indicaţii:
✦ intern:
- infecţii respiratorii (amigdalită, bronşită, pneumonie), digestive (enterocolită) şi genitourinare (cistită);
- simptome psihice/ funcţionale (nervozitate, anxietate, spasme digestive şi respiratorii, hipertensiune arterială, rău de mişcare).

Efecte psihoemoţionale: Busuiocul aduce elevare, împăcare, imunitate, transcendere.

VII.5.10. Aldehide aromatice

Cinnamomi aetheroleum

UE de scorţişoară

Nume, familie: *Cinnamomum zeylanicum*, *Lauraceae*, scorţişoară.

Părţi folosite: UE extras din scoarţă.

Constituenţi: principalii constituenţi sunt compuşi aromatici, cinamaldehidă (65-80%), fenoli (eugenol până la 10%), alcooli aromatici, esteri aromatici; cumarine.

Acţiuni:

- ✦ puternic antibacterian (pe coci gram pozitivi şi bacili gram negativi), antifungic, antiviral, antiparazitar;
- ✦ tonic, stimulant, afrodisiac, emenagog;

indicaţii:

- ✦ intern:
  - infecţii respiratorii (bronşită, pneumonie), digestive (pioree alveolară, enterocolită, dizenterie, infecţii parazitare inclusiv dizenterie amoebiană) şi genitourinare (cistită, vaginită);
  - oligomenoree, impotenţă, astenie, depresie;

Precauţii: nu trebuie aplicat pe piele, întrucât este dermocaustic.

Efecte psihoemoţionale: Îndrumat de scorţişoară, individul îşi dezvoltă capacitatea de a înţelege lucrurile şi evenimentele prin asimilarea lor empatică.

VII.5.11. Compuşi cu sulf

Allii sativi bulbus

Usturoi

Nume, familie: *Allium sativum*, *Alliaceae*, usturoi.

Părţi folosite: bulbul.

Constituenţi: principalii constituenţi sunt compuşii cu sulf, mai ales aliină. Diverşi alţi compuşi conţinând sulf (alicină, ajoenă etc.) sunt generate prin zdrobire. Mono- şi dizaharide, polifructani (sinistrină), vitamine (A, B1, B2, C, E, PP), enzime (inclusiv lipază), săruri minerale şi oligoelemente (inclusiv seleniu), saponozide, triterpene.

Acţiuni:

- ✦ antibacterian, antifungic, citostatic (compuşi cu sulf), hipocolesterolemiant şi hipolipemiant [probabil datorită sinistrinei (care scade absorbţia colesterolului şi a altor lipide) şi acţiunii hidrolitice a lipazei], hipoglicemiant (probabil prin reducerea absorbţiei datorită sinistrinei şi altor polizaharide), hipotensiv, antiagregant plachetar (datorită inhibării lipoxigenazei de către ajoene), fibrinolitic, antioxidant (datorită seleniului necesar pentru glutation-peroxidază).

Indicaţii:

✦ intern: infecţii respirator, giardioză, afecţiuni metabolice (hipercolesterolemie, hipertrigliceridemie, diabet zaharat), hipertensiune arterială.

Allii cepae bulbus
Ceapă
Nume, familie: *Allium cepa*, *Alliaceae*, ceapă.
Părţi folosite: bulbul.
Constituenţi: principalii constituenţi sunt compuşii cu sulf (unii preexistenţi, alţii generaţi în urma zdrobirii), fructani, vitamine (A, B1, B2, C, E, PP), enzime, săruri minerale şi oligoelemente, flavonoide etc.
Acţiuni: antibacterian, vermifug, hipoglicemiant, antiagregant plachetar, fibrinolitic (inhibarea lipoxigenazei şi a ciclooxigenază prin compuşii cu sulf), expectorant, stomahic, diuretic.
Indicaţii:
✦ intern: infecţii respiratorii (laringită, bronşită, bronşectazii), edem, azotemie, anorexie, ateroscleroză.
✦ extern: diverse infecţii supurative (furuncule, panariţii) – aplicaţii locale;

VII.5.12. Răşini

Propolis
Propolis
Părţi folosite: amestec răşinos pe care albinele îl colectează din mugurii foliari ai unor arbori (pin, brad, plop, salcie etc.). Este folosit pentru sigilarea spaţiilor deschise (crăpături, orificii etc.) nedorite din pereţii stupului, ca şi pentru izolarea cadavrelor dăunătorilor intruşi.
Constituenţi: răşini şi balsamuri vegetale (50%), ceruri (30%), uleiuri esenţiale (10%), şi polen (5%), etc.
Acţiuni:
✦ antibacterian (pe bacteriile gram pozitive şi gram negative şi pe Mycobacterium tuberculosis), antifungic (Candida), antiviral, vulnerar, antiinflamator.
Indicaţii:
✦ intern: infecţii respiratorii (rinită, faringită, amigdalită, sinuzită, otită, laringită, traheită, bronşită, bronhopneumonie, tuberculoză), digestive (enterocolită) şi genitourinare (vulvovaginită, orhită, prostatită); plăgi infectate.
✦ extern: infecţii / inflamaţii cutanate – aplicaţii locale.

APLICAŢII PRACTICE
CAZURI CLINICE

Care este cea mai adecvată prescripţie în fiecare din următoarele cazuri:

✦ *Cazul clinic nr. 1.* Bărbat de 45 de ani cu repetate episoade de bronşită. Are firă retrasă, taciturnă. Este căsătorit şi are un băiat de 15 ani. Întrebat care este lucrul care îl deranjează cel mai mult, recunoaşte că se consideră ratat din punct de vedere profesional, întrucât i-a fost întotdeauna teamă să se afirme, să ia iniţiative. Lucrează ca agent de vânzări la aceeaşi firmă de 17 ani. Firma s-a extins şi acum deplasările lui ar trebui să includă şi zboruri cu avionul, de care el însă are fobie, motiv pentru care a fost obligat să se limiteze la contactele din ţară, care sunt din ce în ce mai puţin importante pentru firmă. Nu a recunoscut faţă de nimeni (nici faţă de soţie şi copil) că îi este teamă de avion.

✦ *Cazul clinic nr. 2.* Adolescent de 16 ani, cu traheobronşite repetate, manifestate prin tuse cu expectoraţie vâscoasă. A fost bănuit de astm, dar s-a infirmat. Nu ascultă de părinţi, nu vrea să înveţe, stă tot timpul în faţa calculatorului, irosindu-şi timpul cu jocuri şi pe Facebook. Nu se poate să discuta cu el, întrucât de fiecare dată are o izbucnire de nervi, trânteşte uşa, se închide în cameră sau pleacă de acasă furios. Are talent pentru chitară, compunând câteva cântecele drăguţe. Nu-şi cultivă însă acest talent sistematic, deoarece este mai tot timpul îmbufnat, indignat fiind de insistenţele părinţilor.

✦ *Cazul clinic nr. 3.* Bărbat de 35 de ani cu o tuse cronică de 2,5 luni începută după o răceală care a durat 3 săptămâni şi care, are el impresia, nici acum nu s-a terminat. De meserie informatician, este într-o relaţie de 7 ani, locuind împreună cu prietena sa. Întrebat, recunoaşte că nu este mulţumit de viaţa sa întrucât pleacă la serviciu pe la 10,00-11,00, dar se întoarce seara târziu, uneori chiar noaptea, nu rareori prietena lui dormind deja (întrucât pleacă devreme la serviciu). În cei 7 ani, relaţia s-a răcit progresiv, ajungând să treacă zile la rând fără să schimbe nicio vorbă. Ea îl tratează cu tot mai multă indiferenţă, adesea îl jigneşte. Ţine foarte mult la ea şi încearcă să compenseze la sfârşit de săptămână, dar ea nu îi apreciază gesturile de iubire/ tandreţe. Are o colegă la serviciu care se poartă cu el foarte frumos şi îi face chiar avansuri, dar el nu le dă curs întrucât consideră că sentimentele sale trebuie să fie îndreptate doar către prietena sa.

✦ *Cazul clinic nr. 4.* Femeie de 35 de ani acuză polakidisurie de mai multe zile, fără febră. A mai avut repetate (o dată la câteva luni) episoade de infecţie urinară (IU) pentru care a luat numeroase cure de antibiotic. Întrebată mai atent, recunoaşte că doar la trei episoade a făcut urocultură, dintre care doar la două urocultura a fost pozitivă (E.coli). Nu ar mai vrea să ia antibiotic şi este exasperată de frecvenţa acestor episoade de IU. Întrebată, iniţial neagă vreo legătură între episoade de IU şi evenimente cu impact psihoemoţional, dar

recunoaşte că serviciul este stresant întrucât, în calitate de asistentă a directorului, suportă zilnic presiuni din partea angajaţilor/ colaboratorilor care încearcă să ajungă la şef cu diverse solicitări/ reclamaţii, în timp ce ea are trasată drept sarcină din partea şefului să reducă la minimum întrevederile cu subordonaţii/ asociaţii. Ca urmare, nemulţumirile tuturor se răsfrâng aproape integral asupra ei. Recunoaşte că la serviciu se simte permanent agresată din toate părţile şi că este incorect ca directorul să o oblige să preia tot impactul.

✦ *Cazul clinic nr. 5.* Bărbat de 28 de ani cu repetate episoade de enterocolită, care se remit la antiseptice intestinale. Iniţial i s-a spus că are sindrom de intestin iritabil, dar coproculturile au ieşit de mai multe ori pozitive cu ??. Episoadele de diaree apar mai ales când trebuie să vorbească în public sau când i se solicită să înceapă un proiect nou. De obicei nu se simte pregătit, îi este teamă că nu va face faţă.

Rezolvarea cazurilor clinice

Cazuri clinice : 1. UE de isop, 2. UE de salvie, 3. UE de rozmarin, 4.Merişor, Strugurii ursului, 5.UE de coriandru

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL VII

Bruneton J. – *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, Technique et Documentation*, Lavoisier, Paris, 1993

Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol.1. Ed. Medicală, Bucureşti, 1998

Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol. 2. Ed. Medicală, Bucureşti, 2001

Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol.3. Ed. Medicală, Bucureşti, 2005

CAPITOLUL VIII
PLANTE MEDICINALE IMUNOMODULATOARE ŞI IMUNOSTIMULATOARE

NOŢIUNI CHEIE

Clasificarea plantelor medicinale în funcţie de fitocompuşii cu acţiune imunomodulatoare sau imunostimulatoare : poliholozide (echinaceea, lemn dulce, gălbenele, ginseng siberian, şofrănel, nalbă, nalbă mare, tei), lectine (tei), uleiuri esenţiale (şovârf, niaouli, busuioc). Descrieri detaliale ale unor plante medicinale cu potenţial imunomodualtor/imunostimulator: Echinacea. Ginseng siberian. Şofrănel. Splinuţă. Nalbă mare. Nalbă. Tei.

Remedii imunomodulatoare, imunostimulatoare

Acţiune imunomodulatoare/ imunostimulatoare au poliholozidele, lectinele, unele componente din uleiurile esenţiale.
Remedii din plante cu acţiune imunomodulatoare/ imunostimulatoare imprimată de:

- ✦ poliholozide:
  - Echinaceae radix et herba – imunostimulator prin poliholozide şi acid cicoric (activează fagocitoză);
  - Liquiritiae/ Glycyrrhizae radix – imunostimulator prin poliholozide;
  - Calendulae flores – imunostimulator prin poliholozide;
  - Chamomillae flores – imunomodulator prin poliholozide şi ulei esenţial care stimulează fagocitoză;
  - Eleutherococci radix – imunomodulator;
  - Solidaginis flores (herba) – imunomodulator;
  - Carthami flores – poliholozide acide imunostimulatoare;
  - Althaeae radix et folium, Malvae folium et flores – imunostimulator prin poliholozide acide;
  - Tiliae flores – imunostimulator prin poliholozide;
- ✦ lectine:
  - Millefolii flores – imunomodulator;
- ✦ componente din uleiurile esenţiale
  - Origani aetheroleum – imunostimulator;
  - Niaouli aetheroleum – imunostimulator;
  - Basilici aetheroleum – imunomodulator prin timol;

VIII.1. Echinaceae radix et herba

Nume, familie: *Echinacea angustifolia*, *E.pallida*, *E.purpurea*, *Asteraceae*, echinacea;

Părţi folosite: rădăcină şi aerian part.

Istorie/Folclor: în mod tradiţional folosită de nativii americani.

Constituenţi:

- ✦ compuşi fenolici provenind de la acidul cafeic, inclusiv glicozilaţi (echinacozide);
- ✦ poliholozide;
- ✦ compuşi poliinici;

Acţiuni: antiinflamator, vulnerar, imunostimulator prin poliholozide şi acid cicoric (activează fagocitoza), inhibă hialuronidaza (care împiedică difuziunea bacteriilor), stimulează activitatea corticosuprarenaliană, antiviral şi antibacterian (poliine).

Indicaţii:

- ✦ infecţii persistente/ recidivante / rezistente la antibiotice, precum otită, osteomielită, furunculoză, urogenitale (pielonefrită, cistită, endometrită, infecţii pelviene);
- ✦ profilactic împotriva infecţiilor la indivizi susceptibili (copii, vârstnici, indivizi cu insuficienţă de organ), mai ales în timpul sezonului rece sau în timpul epidemiilor;
- ✦ profilactic împotriva infecţiilor oportuniste la pacienţii cu chimioterapie;

Efecte psihoemoţionale: Ajutat de echinacea, individul învaţă că imunitatea se bazează pe abilitatea de a recunoaşte ceea ce poate să-i altereze integritatea şi puritatea, îndepărtându-l de sine şi de idealurile sale.

VIII.2. Eleutherococci radix

Nume, familie: *Eleutherococcus senticosus*, *Araliaceae*, ginseng siberian, eleuthero;

Istorie/Folclor: în mod tradiţional folosit în medicina tradiţională chinezească pentru a întări qi-ul, pentru a învigora splina şi rinichii şi pentru a calma nervii. Planta este indicată în insomnie şi somnul perturbat de vise.

Părţi folosite: rădăcină;

Constituenţi:

- ✦ saponine triterpenoidice (eleutherozidele I-M, specifice pentru această plantă)
- ✦ izofraxozidă, glucozidele derivate din siringarezinol şi din alcool sinapilic, daucosterol, sesamină;
- ✦ glicani (eleuterani A, B, C, D, E, F şi G)

Acţiuni: adaptogen, tonic, imunomodulator;

Indicaţii: epuizare, convalescenţă, sindrom de oboseală cronică, depresie uşoară, iritabilitate, insomnie;

VIII.3. Solidaginis flores (herba)
Nume, familie: *Solidago virga-aurea*, *Asteraceae*, splinuţă
Părţi folosite: somităţile florale.
Constituenţi: flavonoide (inclusiv rutină), catechol taninuri, saponine triterpenice, acizi fenolici [esteri cafeici (acid clorogenic)], glicozide fenolice [virgaureozidă A şi leiocarpozidă, o diglucozidă a unui ester al alcoolului salicilic], ulei esenţial, lactone diterpenice, poliholozide (fructani F1 şi F2).
Acţiuni: leiocarpozidă este diuretic, antiinflamator şi analgezic (dar absorbţia este foarte redusă); poliholozidele au acţiuni imunomodulatoare şi antimitotice.
Indicaţii: intern şi extern: inflamaţii respiratorii superioare (inclusiv infecţioase, în particular infecţii virale, gripă), artrită;
✦ intern: infecţii urinare, menoragie;
✦ extern: spălătură bucală pentru stomatită, gingivită;
Carthami flores
Nume, familie: *Carthamus tinctorius*, *Asteraceae*, şofrănel.
Părţi folosite: flori tubulare.
Constituenţi: substanţe colorante cu structură flavanonică (cartamidină) şi chalcona corespunzătoare (cartamină). Achenele conţin un ulei cu o compoziţie asemănătoare celei a uleiului de floarea soarelui. poliholozide acide.
Acţiuni: folosit în special drept colorant. uleiul este o sursă de vitamină F. Poliholozidele acide au proprietăţi imunostimulatoare.
Efecte psihoemoţionale: Şofrănelul elevează capacitatea de a savura plăcerile, înlesnind acomodarea la mediul înconjurător; ne învaţă că hotărârea poate izvorî din curgerea ocrotitoare a unei domoale iubiri.

VIII.4. Althaeae radix et folium
Nume, familie: *Althaea officinalis*, *Malvaceae*, nalbă mare.
Părţi folosite: rădăcină şi frunze.
Constituenţi: rădăcina conţine în special mucilagiu, amidon, şi pectine. mucilagiul are o fracţiune neutră şi una acidă. frunza conţine mucilagiu (mai puţin decât rădăcina), şi de asemenea acizi fenolici, flavonoide, taninuri, scopoletol.
Acţiuni:
✦ demulcent, analgezic. poliholozide acide cu proprietăţi imunostimulatoare.
Indicaţii:
✦ intern şi extern: inflamaţii/ ulceraţii digestive (de la gură până la anus) şi respiratorii superioare (faringită).

VIII.5. Malvae folium et flores
Nume, familie: *Malva silvestris*, *M.glabra*, *M.neglecta*, *Malvaceae*, nalbă.
Părţi folosite: frunze şi flori.
Constituenţi: mucilagiu, antocianozide, acizi fenolici (clorogenic, cafeic), flavonoide, taninuri.
Acţiuni:
✦ demulcent, emolient, imunostimulator.
Indicaţii:
✦ intern şi extern: inflamaţii/ ulceraţii respiratorii superioare (faringită, laringită), dar şi digestive (mai ales bucale – stomatită).
Efecte psihoemoţionale: Ajutat de nalba mare, individul deprinde nobleţea umilă a îngăduinţei şi a empatiei, prin care se ridică deasupra tumultului pasiunilor, al ambiţiilor şi al elogiilor.

VIII.6. Tiliae flores
Nume, familie: *Tilium tomentosa*, *T.cordata*, *T.platiphyllos*, *Tiliaceae*, tei.
Părţi folosite: inflorescenţă şi bractee.
Constituenţi: mucilagiu, acizi fenolici, flavonoide, proantocianozide, taninuri, triterpene pentaciclice, cumarine. mirosul caracteristic este imprimat de o cantitate mică de ulei esenţial. UE din bractee este bogat în fenilacetaldehidă şi alte aldehide, UE din flori este dominat de monoterpene; ambele conţin monoterpene şi sesquiterpene oxigenate (linalool, geraniol, farnesol, camfor, carvonă, cineol), alcooli aromatici, fenoli, compuşi alifatic.
Acţiuni: demulcent, behic (ameliorează tusea) (mucilagiu), sudorific, antispastic (flavone), sedativ (farnesol acetilat), imunostimulator (poliholozide).
Indicaţii: [intern şi extern] afecţiuni respiratorii (faringită, laringită, traheită, bronşită) producătoare de tuse, anxietate, insomnie.
Efecte psihoemoţionale: Teiul exercită o acţiune de oblojire psihoemoţională; celor prea închişi, le deschide inima spre iubire; celor prea deschişi, le protejează inima pentru a nu cădea pradă celor hrăpăreţi.

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL VIII
Bruneton J. – *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, Technique et Documentation*, Lavoisier, Paris, 1993
Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol.1. Ed. Medicală, Bucureşti, 1998
Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol. 2. Ed. Medicală, Bucureşti, 2001
Istudor V. – *Farmacognozie, fitochimie, fitoterapie*, vol.3. Ed. Medicală, Bucureşti, 2005

CAPITOLUL IX
PLANTE MEDICINALE TONICE

NOŢIUNI CHEIE

Activitatea organoprotectoare versus activitatea tonică: ştiinţa modernă versus tradiţie. Activitatea tonică =a hrăni/a proteja structura şi a susţine/menţine, a ajuta, a întări funcţia. Mecanismele citoprotecţiei. O analiză integrativă de tip multilevel a plantelor tonice. Tonice Yin versus tonice Yang în medicina tradiţională chineză. Plante tonice cardiace, hepatice, renale, nervoase

IX.1. Activitatea organoprotectoare versus activitatea tonică: ştiinţa modernă versus tradiţie

Definiţie. Plantele tonice reprezintă în medicina tradițională acele plante care au capacitatea de a proteja structura și de a susţine/întări funcția organelor. Aceste plante au calitatea de a tonifia, hrăni, suplimenta și consolida.

Conceptul de "tonic" din etnofarmacologie corespunde foarte bine din punct de veder conceptual cu activitatea "organoprotectoare" din știința modernă (ex. neruoprotector, hepatoprotector, cardioprotector, etc), dar nu se limitează la aceasta, cum vom vedea mai departe.

Activitatea organoprotectoare poate fi mediată prin mai multe mecanisme:

- Reducerea nivelului de stres oxidativ în acel organ/celulă și protecția antioxidantă locală crescută
- Accelerarea metabolismului şi a eliminărilor de compuși reziduali, cu potenţial toxic asupra organului sau celulelor respective
- Modularea nivelului de de citokine antiinflamatoare
- Efect anabolic și menținerea stabilităţii structurale a celulei/ țesutului/ organului respectiv
- Blocarea pătrunderii compuşilor toxici în celulă sau organul respectiv
- Vasodilatație și creșterea fluxului sanguin în organ

Indicaţiile plantelor tonice. Plantele tonice sunt indicate pentru suport organic și functional, atunci când există o boală cronică, insuficienţă de organ, agresiune toxică sau de altă natură asupra unui anumit organ, convalescenţa după o boală acută sau severă, stări de slăbiciune, astenie, epuizare intelectuală sau fizică, boli legate de stres, în timpul perioadelor stresante din viață, copilărie, bătrânețe.

Tabel IX.1. Plante medicinale clasificate drept tonice

Tonice	Plante medicinale
cardiace	păducel (*Crataegus oxycantha*), arjuna (*Terminalia arjuna*),iarbă mare indiană (*Inula racemosa*), astragalus (*Astragalus membranaceus*)[1]
hepatice	armurariu(*Silybum marianum*), alge albastre-verzi spirulina[2], cătină (Hippophae rhamnoides), katuki (*Picrorhiza kurroa*)[3], lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*)[4], schizandra[5], rehmania (Rehmannia glutinosa)[6], punarnava (*Boerhaavia diffusa*)[7]
splenice	fenicul, lemn dulce, amalaki (*Emblica officinalis*), ginseng american (*Panax quintefolim*), rădăcină de astragalus, angelica chinezească, ginseng siberian (*Eleutherococcus Senticosus*), peonie albă, seminţe de *Zizyphus jujuba*[6,8]
renale	Fructe de ienupăr (*Juniperus communis*)[9], punarnava (*Boerhaavia diffusa*)[7], colţii babei (*Tribulus terrestris*), goji (*Lycium barbarumi),* schizandra[10]
pulmonare	Iarbă mare (*Inula helenium*), nalbă (*Althaea officinalis*), lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*), iarbă mare indiană (*Inula racemosa*), krishna tulsi (*Ocimum sanctum*), bibhitaki (*Terminalia Belerica*), pippali (*Piperum longum*)[7]
digestive	amalaki (*Emblica officinalis*- pentru stomac), lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*), bel (*Aegle marmelos*- for colon), psyllium (*Plantago ovata*), creson (*Lepidium sativum*), haritaki (*Terminalia chebula*-for colon)[7]
nervine	ashwagandha (*Withania somnifera*), brahmi (*Centella asiatica*), nirbrahmi (*Bacopa monieri*), jyotishmati (*Celastrus paniculata*), guduchi (*Tinospora cordifolia*), bala (*Sida cordifolia*)[7], turmeric (*Curcuma longa)*[11], valeriană (*Valeriana officinalis*)[12], jatamansi (*Valeriana jatamansi*)[13], obligeană[14], ginseng Siberian (*Eleutherococcus senticosus*)[15]
osoase	*Moringa pterygosperma*, ashwagandha (*Withania somnifera*), harjor (*Cissus quadrangularis*)[7], *Rehmania glutinosa*
sangvine	cătină (*Hippophae rhamnoides*), amalaki, shatavari, Siberian ginseng (*Eleutherococcus Senticosus*), goji (*Lyciumbarbarum*), rehmannia, peonie albă, seminţe de *Zizyphus jujuba*[6]

IX.2. Clasificarea remediilor tonice se poate realiza după mai multe criterii:

1) După afinitatea remediului pentru un anumit organ/ţesut (ex. tonice cardiace, tonice pulmonare, tonice digestive, tonice nervine, etc) (Tabel IX.1.)

2) După tipul efectului pe care îl induce. Spre exemplu în Ayurveda există mai multe tipuri de tonice:
   a. tonice nutritive– *brimhanya* (cresc volumul/masa ţesutului/ organului respectiv, prin îmbunătăţirea hrănirii acelui organ); sunt foarte indicate dacă există tendinţa la atrofie sau o dezvoltare deficitară a unui organ; tonicele nutritive se adresează mai ales structurii organului
   b. tonice energizante – *balya* (susţin funcţionarea organului respectiv, fără a creşte masa/volumul organului/ ţesutului, fiind de obicei associate cu capacitatea de efort); tonicele energizante se adresează mai ales funcţiei organului (care este susţinută de către metabolismul energetic, ex. sinteza ATP necesară pentru contracţia musculară)
   c. tonice afrodisiace- *vajikarana* (susţin funcţia organelor sexuale şi cresc libidoul); sunt indicate dacă există o insuficienţă a funcţiei sexuale, impotenţă
   d. tonice regenerative sau reîntineritoare- *rasayana* (previn sau chiar reversează senescenţa organelor/corpului)- vor fi discutate la capitolul XI

O analiză integrativă de tip multilevel a claselor de plante tonice

Plantele tonice se adresează fie unui aspect structural, fie unui aspect funcţional (v. Tabel IX.1.)

TABEL IX.2. Analiza integrativă multilevel a plantelor tonice

Nivelul	ASPECT STRUCTURAL	ASPECT FUNCŢIONAL
Perspectiva organică	protecţia structurii (ex. neurotrofice)	susţinerea/ întărirea funcţiei/ funcţiilor specifice organelor (ex. ameliorarea memoriei)
Perspectiva celulară	protecţia structurii celulei = activitate CITOPROTECTOARE	susţinerea/întărirea funcţiilor celulare generale (ex. respiratie, excretie, autofagie) sau specifice: miocite- contractilitate, macrofage-fagocitoză, endocrine- secreţie
Perspectiva moleculară	• protecţia structurii moleculei, ex.activitate ANTIOXIDANTĂ • efect ANABOLIC(energie transformată în substanţă, structura)	• susţinerea/întărirea funcţiilor moleculelor: efect ENERGOGEN (activare sinteza ATP) • efect CATABOLIC (substanţa transformată în energie, ATP care susţine funcţia)

În MTC există mai multe tipuri de plante tonice: tonice Yin, tonice Yang, tonice ale Sângelui, tonice ale Qi-ului. Conform perspectivei integrative (Tabel IX.2), tonicele Yin şi tonicele Sângelui se adresează mai mult aspectelor structurale, în timp ce tonicele Yang şi tonicele Qi-ului se adresează mai mutl aspectelor funcţionale. Menţionăm totuşi că perspectiva integrativă nu este perfectă, ci perfectibilă, prezentând riscul simplificării exagerate a conceptelor tradiţionale (datorită insuficienţei instrumentelor moderne de analiză), ceea ce poate conduce la pierderea unor semnificaţii importante.

TABEL IX.4. O perspectivă integrativă asupra plantelor tonice folosite în MTC

PLANTE TONICE YIN	PLANTE TONICE YANG
protejeaza structura (= tonice nutritive)	stimulează funcţia (tonice energogene)
răcoresc (activitate antiinflamatorie)	încălzesc (vasodilataţie)
încetinesc (indicate in hiperfuncţie)	accelerează (indicate în hipofuncţie)
efect anti-apoptotic (Yin protejează, susţine)	efect pro-apoptotic (Yang atacă, distruge)

IX.3. Plante tonice cardiace

Păducelul (*Crataegus oxyacantha,* fam. Rosaceae) a fost utilizat în mod tradiţional ca un tonic cardiac, utilizările curente incluzând tratamentul următoarelor afecţiuni: angina pectorală, hipertensiune arterială, aritmii, insuficienţa cardiacă congestivă. Studiile pe model animal au indicat, de asemenea, că extractul de *Crataegus* poate avea, de asemenea, o utilizare potenţială ca agent anti-ischemic şi hipolipemiante.

Fitocompuşi activi: vitamina C, flavonoide, glicozide, saponine

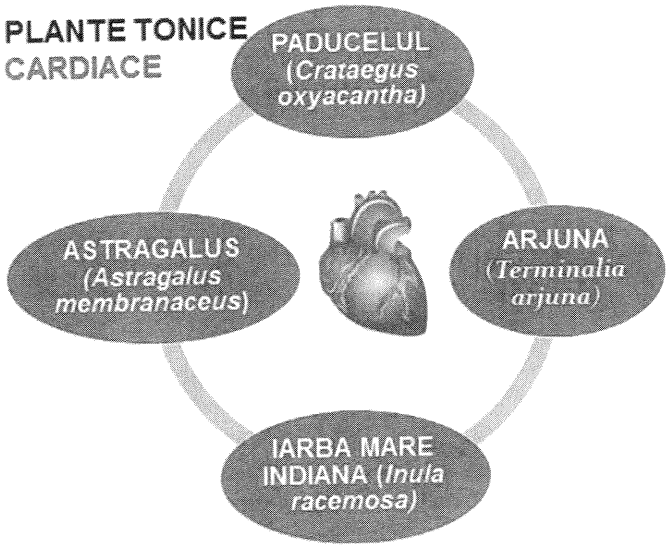
Mecanisme de acţiune. Păducelul acţionează prin mai multe mecanisme: reducerea stresului oxidativ în miocardul reperfuzat, inhibarea căilor apoptotice în cardiomiocite[16], conservarea statusului antioxidant mitocondrial[17], activitate antiaritmică, inducerea ritmicităţii în cardiomiocitele în repaus, activitate cronotrop negativă[18].

Arjuna (*Terminalia arjuna,* fam. Combretaceae). Scoarţa copacului arjuna are o lungă tradiţie de folosire în calitate de tonic cardiac, în Ayurveda[19]. Este indicată în tratamentul următoarelor afecţiuni: boala coronariană, insuficienţa cardiacă, hipercolesterolemie şi pentru ameliorarea durerii cardiace.

Fitocompuşi activi: acid arjunolic

Mecanisme de acţiune. Arjuna are efect inotrop pozitiv (vezi IX.7.1. Materia Medica). Acidul arjunolic previne necroza miocardică şi apoptoza, agregarea plachetară, coagularea, scade tensiunea arterială, frecvenţa cardiacă, colesterolemia, are proprietăţi antioxidante, chelatoare de metale grele[20].

Iarba mare indiană (*Inula racemosa,* fam. Asteraceae) este o altă plantă ayurvedică, a cărei rădăcină este folosită tradiţional drept tonic pulmonar, dar care are şi un foarte bun potenţial cardioprotector. Se găseşte mai ales în zonele superioare ale Himalayei, prin urmare, colectarea ei este foarte greoaie. În studiile umane, o combinație de *Inula racemosa* și *Commiphora mukul* s-a dovedit a fi superioară nitroglicerinei în reducerea durerii în piept și a disconfortului asociat cu cardiopatia ischemică.
Fitocompuşi activi: ulei volatil
Mecanisme de acţiune. Iarba mare indiană este descrisă de către oamenii de ştiinţă drept vasodilatator coronarian, care ajută prin urmare, funcțiile inimii în timpul anoxiei respiratorii[7]. Este supranumita „nitroglicerina vegetală", datorită utilităţii ei în tratamentul cronic al cardiopatiei ischemice.



Astragalus(*Astragalus membranaceus*, fam. Fabaceae) este listat în Farmacopeea Chineză ca tratament pentru sindromul de „deficit de Qi". Rădăcina acestei plante a fost remarcată în studiile ştiinţifice pentru beneficiul ei terapeutic în tratamentul bolii ischemice cardiace, infarct miocardic, insuficiență cardiacă, și ameliorarea durerii cardiace.
Constituenţi activi: flavonoide, izoflavone, calicozină, formononetină, saponine
Mecanisme de acţiune. Cardioprotecţia se datorează unei apărări a structurii țesutului prin activitatea antioxidantă, fapt care explică scăderea markerilor serici de leziuni ischemice[21]. Diverşi constituenți din radăcina de astragalus sunt capabili să regleze nivelul şi activitatea nitric oxid sintazei, producând o creșterea

sintezei de monoxid de azot NO (agent vasodilatator, citoprotector)[22]. Acest lucru îmbunătățește disfuncţia endotelială și cardiovasculară.

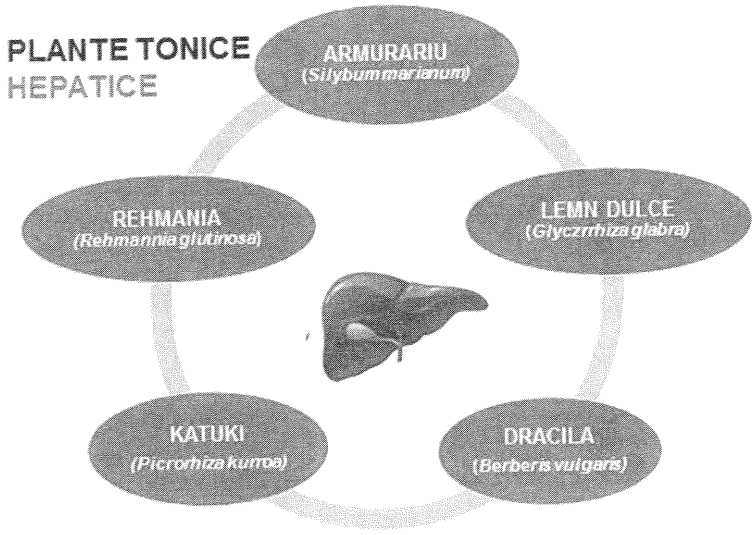
IX.4. Plante tonice hepatice

Bolile hepatice sunt considerate drept o problemă serioasă de sănătate. În prezent există o criză în ceea ce priveşte soluţiile terapeutice, deoarece medicamentele sintetice disponibile pentru a trata tulburările hepatice sunt fie scumpe, fie provoacă reacţii adverse serioase. Prin urmare, căutarea plantelor și a compușilor naturali hepatoprotectori este un domeniu extrem de activ în domeniul ştiintei medicale de astăzi. Baza de plante tonice hepatice tradiționale poate reprezenta o sursă foarte bună pentru identificarea unor astfel de medicamente biologic active.

Armurariul (*Silybum marianum,* fam. Asteraceae) este cel mai renumit hepatotonic. În anii 1960, oamenii de ştiinţă germani au izolat din seminţele de armurariu un extract brut cu o capacitate excelentă hepatoprotectoare, numit silimarină, care este încă folosit drept un agent hepatoprotector eficient.
Constituenţi chimici activi: silimarina (este un complex de silibina A, silibina B, izosilibina A, izosilibina B, silicristina A, silicristina B și silidianina care aparține clasei de flavonolignani) Nota. Flavonolignanii sunt o combinație compusă din flavonoide si structuri de lignină.
Mecanism de acţiune. Capacitatea sa hepatoprotectoare este datorată mai multor mecanisme, cum ar fi suprimarea penetrării toxinelor în celulele hepatice, creșterea protecției antioxidante, inhibarea leziunilor oxidative, creşterea sintezei hepatice a proteinelor, stimularea regenerării celulelor hepatice, stabilizarea membranei celulare, inhibarea producerii de leucotrienă producție cu efecte consecutive antiinflamatorii și antifibrotice[2].

Lemnul dulce (*Glycyrrhiza glabra,* fam. Fabaceae) este, de asemenea, cunoscut sub numele de "bunicul/părintele ierburilor de leac". Rădăcina de lemn dulce este folosită de mii de ani în etnomedicină pentru tratamentul ulcerului, astmului bronşic, faringitei, malariei, durerilor abdominale, şi infecţiilor.
Constituenţi chimici activi: triterpene glicozidice (ex. glicirizina, de asemenea, cunoscută sub numele de acid glicirizic sau acid gliciretinic). Glicirizina este fitocompusul principal responsabil de activitatea hepatoprotectoare a lemnului dulce, şi deasemenea de gustul dulce specific al acestei rădăcini.
Mecanisme de acţiune. Activitatea hepatoprotectare a lemnului dulce se bazează pe următoarele mecanisme: inhibarea peroxidării lipidelor indusă de diverse hepatotoxice, efect semnificativ de epurare a radicalilor liberi, detoxifiere sporită a xenobioticelor (proces intensificat de glucuronidare hepatică), activitate antivirală

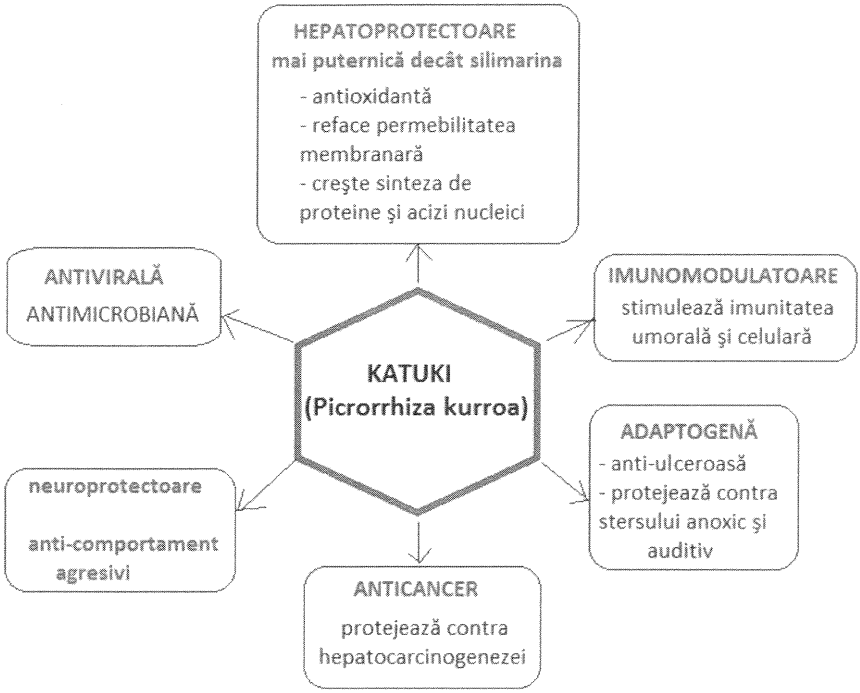
împotriva virusurilor hepatitice, activitate imunostimulantă (de exemplu, stimularea producției de interferon endogen). Pot beneficia de efectele lemnului dulce atât pacienţii cu hepatite cronice, cât şi cei cu hepatite acute[4].



Dracila (*Berberis vulgaris*, fam. Berberidaceae) este o plantă tonică pentru inimă şi pentru ficat, care prezintă şi activitate antifebrilă, antiinfecţiosă (antimicrobiană, antifungică, şi mai alesantiparazitară). Scoarţa, în special, este folosită pentru tratamentul bolilor hepatice şi biliare (ex. icter). Se pot folosi şi fructele (bogate în vitamina C şi pectină), frunzele, rădăcina. În Orient, fructele uscate de dracilă (numite în Iran *zereshk*) sunt folosite în alimentaţie (în chiftele, pilaf, salate, dulceaţă). În India există o specie înrudită, *Berberis aristata*, numită *daruharidra* (sanscrită), care are proprietăţi similare cu cea europeană.
Constituenţi chimici activi: berberină și berbamină, alcaloizi cu gust amar și ușor toxici, taninuri, ceară, rășini, mucilagii
Mecanisme de acţiune: hepatoprotecţie prin creşterea transcrierii genelor şi activităţii enzimelor antioxidante hepatice (SOD, CAT, GPx)[23,24], menţinerea nivelului de glutation hepatic în condiţiile unei agresiuni toxice[24], efect antiparazitar împotriva *Echinococus granulosus* (e eficientă drept agent scolicid în chistul hidatic hepatic)[25], inhibă proliferarea celulelor canceroase hepatice *in vitro*[26]. Berberina s-a dovedit a avea un efect de prevenire a infiltrării grase a ficatului în cazul ingestiei de etanol[27] şi de supresie a procesului de metastazare în plămâni în cazul cancerului hepatic (studii animale)[28].

Katuki (*Picrorhiza kurroa,* fam. Scrophulariaceae), o planta indiană, deși mai puțin bine studiată decât armurariul, pare a avea un efect hepatoprotector similar, sau în multe cazuri, chiar superior seminţelor de armurariu[29].

Fig. VII. Activităţile farmacologice ale plantei indiene katuki[30]



Constituenţi chimici activi: glicozide iridoide (picrozida I, kutkozida)
Mecanisme de acţiune. Mecanismele de hepatoprotecţie manifestate de katuki sunt următoarele: prevenirea leziunilor hepatice induse de toxice, diminuarea infiltrării grase a ficatuluier[31], activitate anviralã, activitate imunomodulatoare.

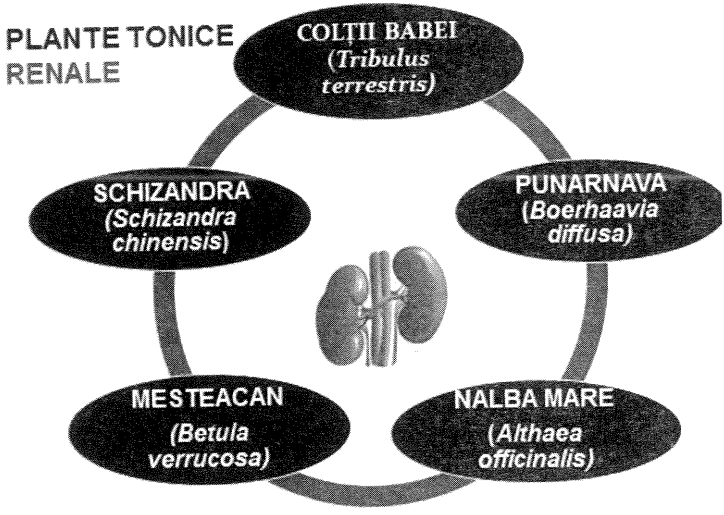
Rehmania (*Rehmania glutinosa*) este una dintre primele 50 de plante medicinale care sunt cele mai prețuite în MTC. Fiind considerată un excelent tonic Yin, este frecvent folosit împotriva febrei, sângerărilor, fracturilor osoase, pentru tonifierea măduvei osoase, mușchilor și pentru creşterea masei musculare. De asemenea, este inclus ca ingredient principal în multe formule polibotanice, care sunt indicate în mod tradițional pentru tratamentul hepatitei cronice[6].
Constituenţi chimici activi:glicozide iridoide[32], glicozide iononice[33]
Mecanisme de acţiune: Activitatea hepatoprotectoare a plantei *Rehmania glutinosa* este explicată prin următoarele mecanisme: inhibarea apoptozei

hepatocitelor prin inducerea expresiei genelor anti-apoptotice reglate de către factorul nuclear NF-κB (în insuficienţa hepatica acută la model animal)[34].

Fructe hepatoprotectoare studiate ştiinţific sunt: grapefruit (*Citrus paradisi*), afine şi merişoare (*Vaccinium* spp), struguri (*Vitis vinifera*)[2].

IX.5. Plante tonice renale

Potrivit cu o analiză sistematică recentă, cele zece plante comune cele mai frecvent folosite în bolile de rinichi au fost strugurii ursului, păpădie, pătrunjel, mătasea porumbului, ienupăr, ţelină, buchu, coada-calului, nalbă, şi urzică, deşi aceste plante nu sunt încă în mod corespunzător studiat în studii clinice umane[35]. Alte plante tonice renale folosite în fitoterapia vestică: mesteacăn (*Betula verucosa*)-frunze, nalbă mare (*Althaea officinalis*)-rădăcină şi frunze, pir (*Agropyron repes*)-rizomi, osul iepurelui (*Ononidis spinosa*)-rădăcină[36].
Anumiţi antioxidanţi derivaţi din plante au fost folositori în protejarea contra leziunilor acute renale, ex. ligustrazina (un alcaloid extras din *Ligusticum wallichii*), troxerutina (un derivat al rutozidei, abundent în ceai, cafea, cereale, unele fructe şi vegetale), extract de frunze de *Thunbergia laurifolia,* o plantă tailandeză[37]. Unele plante au demonstrat o capacitate nefroprotectoare bună sau chiar excelentă în studii animale, ex. măceşele (*Rosa canina)*[38], muştar negru (*Brassica nigra)*[39], *Ficus religiosa*[40], *care* însă nu a fost până în acest moment confirmată în studii clinice umane.
Vom descrie în cele ce urmează câteva plante medicinale folosite traditional ca tonice renale, al căror potential renoprotector a fost evidenţiat şi în studiile ştiinţifice.



Punarnava (*Boerhaavia diffusa,* fam. Nyctaginaceae) este o plantă specială din Farmacopeea Indiană, faimoasă pentru proprietăţile sale diuretice, tonice regenerante renale, litotriptice şi antibiotice. Este de asemenea tonic cardiac. Cuvântul sanscrit *punarnava* înseamnă „reînnoit", „revenit la viaţă", „reîntinerit", sugerând virtuţile sale excepţionale regenerante, pentru care, este considerate înm Ayurveda, cea mai bună plantă *rasayana* (*reîntineritoare)* pentru sistemul urinar. Are capacitatea de a proteja atât nefrocitele, cât şi hepatocitele împotriva diferiţilor agenţi toxici, şi folosită pe termen lung, induce regenerare renală, hepatică şi splenică[30].

Constituenţi chimici activi: alcaloizi (ex. punarnavina cu rol imunomodulator, anticanceros, antiestrogenic, anti-*Entamoeba histolytica*), steroli (beta sitosteroli), compuşi steroidici, un compus cu acţiune antifibrinolitică

Mecanisme de acţiune. Punarnava acţionează prin următoarele mecanisme: activitate renoprotectoare prin activitatea antioxidantă, prevenirea stresului oxidativ indus de hiperoxalurie[41], prevenirea leziunilor tubulare renale induse de gentamicină[42], prevenirea complicaţiilor renale induse de hiperglicemie (model animal de diabet)[43], imunomodulatoare (reglează sinteza citokinelor proinflamatorii, creşte numărul de leucocite, susţine sinteza de anticorpi), favorizează proliferarea timocitelor), regenerativă (creşte celularitatea măduvei oasoase hematogene, favorizează proliferarea splenocitelor)[44].

Colţii babei (*Tribulus terrestris,* fam. Zygophyllaceae), deşi preţuită în Ayurveda ca tonic renal, diuretic, şi litotriptic, este mai cunoscută în societatea modernă pentru capacitatea ei de a creşte performanţele fizice şi sexuale. Este adeseori folosită de către bărbaţi ca afrodisiac, şi de către atleţi ca supliment nutritiv pentru creşterea capacităţii de efort. Deşi fitocomplexul este considerat a fi lipsit de toxicitate, câteva efecte adverse serioase în cazul extractelor concentrate au fost raportate, ex. nefrotoxicitate paradoxală, insuficienţă renală acută[45].

Constituenţi chimici activi: saponine, flavonoide (rutin, quercetin, kaempferol), glucozide (rutinozidă, tribulozidă)
Mecanisme de acţiune. Colţii babei protejează împotriva leziunilor renale prin reducerea stresului oxidativ şi a leziunilor tisulare induse de ischemie, prevenirea dilatării capsule Bowman şi a tubulilor colectori induse de xenobioticele nefrotoxice, efect anticongestiv la nivelul medularei renale[46,47].

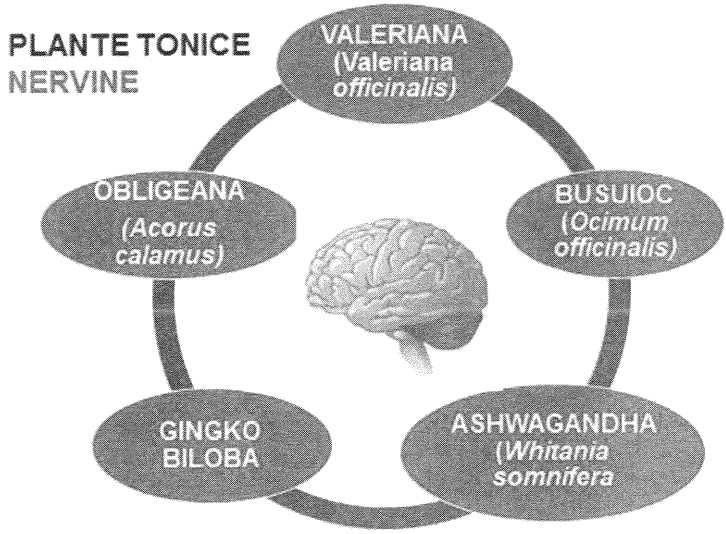
***Schizandra (Schizandra chinensis,* fam.Schizandraceae)** este considerată una dintre cele 50 de plante medicinale fundamentale din medicina tradiţională chineză. Fructul ei este folosit pe scară largă pentru tratamentul bolilor hepatice, renale şi cardiace. Numele ei chinezesc (*wu wei zi*) înseamnă "fructul celor 5 gusturi", pentru că are toate cele 5 gusturi din MTC. Este în principal folosit pentru gustul acru şi calitatea ei caldă. Este clasificat în acelaşi timp ca tonic şi astringent (remediile astringente reţin fluidele în corp, ex. sânge, sperma, etc). Conform MTC, schizandra tonifică şi îmbogăţeşte (energetic) Rinichii. Este folositoare pentru tratarea polakiuriei (micţiuni prea frecvente) datorate sindromelor de deficit energetic al Rinichilor, diareea, poluţiile, nicturia, secreţiile vaginale, spermatorea, transpiraţiile excesive. Linişteşte spiritul, calmează şi „reţine" qi-ul Inimii, fiind util în caz de iritabilitate, insomnie, palpitaţii şi somn agitat din cauza viselor (simptome datorate, conform MTC, deficitului de Sânge şi Yin al Inimii şi Rinichilor)[6].
Constituenţi chimici activi: lignani (gomizina, schizandrina), polizaharide
Mecanisme de acţiune: Schizandra acţionează prin multiple mecanisme evidenţiate prin studii ştiinţifice: atenuarea glomerulosclerozei, protecţie împotriva pierderii podocitelor, prevenirea transformării mezenchimale a prodocitelor cauzată de nefropatia diabetică[10], ameliorarea perfuziei glomerulare[48], efect pro-apoptotic asupra celulelor de carcinoma renal[49].

IX.6. Plante tonice nervine

Cele mai importante plante tonice nervine folosite în diferitele sisteme etnomedicale sunt:

- Fitoterapie vestică: obligeana, valeriana, passiflora, Salvia spp, roiniţa (Melisa officinalis), sunătoare (*Hypericum perforatum*), busuioc (*Ocimum basilicum*), gingko biloba
- Ayurveda: ashwagandha, brahmi (*Centella asiatica*), nirbrahmi (*Bacopa monieri*), *Mucuna pruriens,* tulsi (*Ocimum sanctum*)
- Medicina tradiţională chineză: ginseng (*Panax ginseng*), rehmannia, astragalus, *Atractylodes* spp, peonia roşie, lemn dulce chinezesc, schizandra, salvie, persica

• **Valeriana (*Valeriana officinalis*, fam. Valerianananceae)**
Valeriana este o plantă medicinală renumită pentru capacitatea ei de a calma, seda, linişti agitaţia psihomentală. Este unul dintre cele mai bune remedii vegetale anti-insomnie din fitoterapia vestică, testat în numeroase studii clinice umane. Uşurează adormirea, micşorează semnificativ frecvenţa trezirilor nocturne, favorizează apariţia fazei de somn profund fără vise (etapa cea mai odihnitoare a somnului), prelungind astfel perioada de somn şi ameliorând calitatea acestuia. Valeriana este de asemenea un antispastic puternic. Este folosită în tratamentul tulburărilor de somn, anxietăţii, depresiei, crampelor musculare, sindromului de colon iritabil, colicilor abdominale, afecţiunilor datorate stresului (ex. gastrita de stres).
Constituenţi chimici activi: ulei esenţial, acid izovalerianic, acid valerianic, alcaloizi (catinină, alfa-metil-pirilcetonă, valerianonă)
Mecanisme de acţiune. Valeriana conferă neuroprotecţie, ameliorând leziunile neurologice induse de ischemie, efect mediat prin prevenirea peroxidării lipidice la nivelul membranelor neuronale[12]. Are deasemenea activitate adaptogenă, crescând rezistenţa animalelor la stresul fizic şi psihologic, prin scăderea degradării neurotransmiţătorilor de tip monoamină (adrenalina, serotonina)[50]. Extractul de valeriană a prevenit disfuncţia cognitivă postoperatorie după operaţia de bypass coronarian la subiecţi umani, probabil prin mecanism antiinflamator şi stimulator al receptorilor serotoninei[51].



• **Busuiocul (Ocimum officinalis, fam. Lamiaceae),** parte aeriană, este folosit în diferite colţuri ale lumii pentru tratarea bolilor sistemului nervos central. Din

punct de vedere etnomedical, se consideră că are activitate tonic nervină, sedativă, anticonvulsivantă.

Constituenţi chimici activi: ulei esenţial bogat în monoterpene

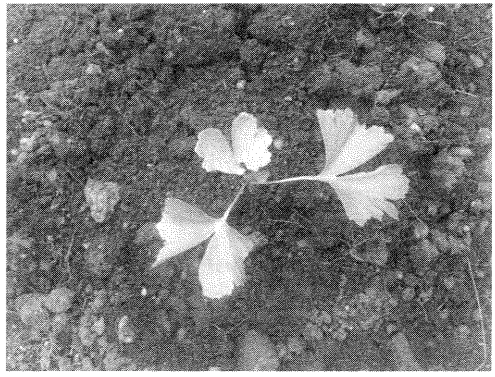
Mecanisme de acţiune. Busuiocul manifestă mai multe activităţi la nivelul sistemului nervos central: are activitate neuroprotectoare mediată de proprietăţile sale antioxidante, ameliorează coordonarea neuromusculară, procesul de învăţare/capacitatea de recunoaştere a obiectelor, comportamentul explorator, are efect anxiolitic (studii pe model animal)[52]. Are de asemenea un potential antitrombotic (dovedit de creşterea nivelului de 6-ceto-PGF1α-catabolitul prostaciclinei- şi de reducerea producerii de PGE2 and TXB2, probabil prin inhibarea COX-2 simultan cu stimularea COX-1 la nivel endotelial)[53], care l-ar putea face util în prevenirea accidentelor vasculare cerebrale ischemice. Uleiul esenţial extras din frunzele de busuioc produce un efect analgezic în cazul durerilor non-inflamatorii (ex. fibromialgie)[54], scade latenţa şi frecvenţa convulsiilor la animale[55].

Tabel nr.IX.4. Exemple de fitocompuşi neuroprotectori

Fitocompus	Activităţi biologice	Surse vegetale
Curcumina	-protecţie antioxidantă -previne neuroinflamaţia indusă de microglie în hemoragia intracerebrală via NFkB[59] -influenţează expresia genelor[60] (ex. pro- şi anti-apoptotice în creier), previn alterarile structurale mitocondriale induse de toxice[61] -scade neurotoxicitatea amiloidului β (Aβ) (scade inserţia Aβ în membrană)[62] -previne leziunile ischemice	Turmeric (*Curcuma longa*), turmeric sălbatic sau vanharidra (*Curcuma aromatica*), *Curcuma amada*
Chrisina (clasa flavonelor)	suprimă neuroinflamaţia, previne declinul cognitiv, effect puternic anti-amiloidogen și neurotrofic, antidepresiv, antiepileptic[63]	Passiflorea spp, Scutelaria spp (ex. gura lupului)[64]
Polifenoli (acid galic)	activitate antioxidantă[65]	afine, mure, prune, struguri, caju, alune, nuci, ceai
Isotiocianţi	activitate antioxidantă, activarea căii Nrf2 / ARE, reduce neuroinflamaţia, previne apoptoza celulelor nervoase[66]	familia Brassicaceae, şi într-o proporţie mai mică în familia Moringaceae
Luteolina (clasa flavonelor)	modularea nivelului de SRDO, reducerea NF-kappaB și AP-1, stabilizarea p53[67]	broccoli, morcovi, piper, cimbru, ţelină, mentă, rozmarin, şovârf
Antocianine	cresc viabilitatea neuronală (efect antiapoptotic), previn neurotoxicitate amiloid β[68]	fr. de pădure, struguri negri, prune (fr. intens colorate)
Quercitina	previne moartea neuronilor prin mecanism antioxidant şi antiinflamator, modularea fosforilării biomoleculelor[69]	usturoi, ceapa, ceai verde, varza de Bruxelles afine, sparanghel, ardei iute.

• **Ashwagandha (*Whitania somnifera*, fam. Solanaceae)** este un tonic nervin de excepţie din Ayurveda, fiind una dintre plantele de elecţie din tratamentul bolilor neurologice (paralizie, boli neurodegenerative, tumori nervoase, boli psihiatrice). Este supranumită şi „regina Ayurvedei".
Constituenţi chimici activi: alcaloizi, lactone steroidice, aminoacizi
Mecanisme de acţiune. Are activitate nootropă multidimensională: previne moartea neuronală prin mecanism antioxidant şi antiapoptotic[56], favorizează diferenţierea celulelor de neuroblastom şi gliom, reversează boala Alzheimer şi Parkinson, protejează împotriva neurotoxinelor din mediu, ameliorează memoria[57] via activarea receptorilor GABA A[58].

• **Gingko biloba (fam. Gingkoaceae)** este o plantă ţinută la loc de cinste în MTC, mai ales ca remediu calmant al minţii, durerii şi al astmului (are tropism pentru meridianul Plâmâni), tonic, astringent. În trecut erau folosite mai ales seminţele (Atenţie! Au potential toxic, mai ales pentru copii), în timp ce astăzi, după ce planta a pătruns şi în Europa, se folosesc, şi au fost studiate ştiinţific, mai ales frunzele.



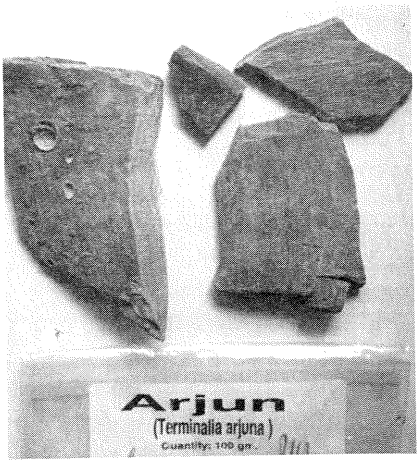
Constituenţi chimici activi: ginkgolide (inhibitoare al factorului de agregare plachetară PAF), flavonoide (antioxidante)
Mecanisme de acţiune. Are acţiune neuroprotectoare prin mecanism antiapoptotic, antioxidativ şi antiinflamator[70]. Studiile indică efecte pozitive maxime asupra funcţiei cognitive în cazul demenţei (ex. boala Alzheimer)[71], şi în cazul afecţiunilor cerebrale vasculare (ischemie cerebrală focală[70], demenţă vasculară, cefalee vasculară). Mai are beneficii în tulburări de memorie, afazie, boala Parkinson, boala Meniere, tinitus, neuropatie optică,

IX.7. Materia Medica

IX.7.1. Arjuna (*Terminalia arjuna*, fam. Combretaceae)

Arjuna este una dintre cele mai populare şi benefice plante medicinale folosite în Ayurveda pentru tratamentul afecţiunilor cardiovasculare.
Părţi folosite: scoarţa
Compoziţie. Scoarţa de arjuna conţine glicozide cardiotonice, acid arjunolic (saponină triterpenoidă cu efecte antinecrotic, hipolipemiant, antiagregant plachetar, anticoagulant, puternic antioxidant, hipotensiv, chelator de metale

grele)[72], mari cantităţi de flavonoide cu efecte antioxidante, anti-inflamatoare şi hipolipemiante, triterpenoide, β-sitosterol, taninuri şi minerale[73,74]. Mai mulţi compuşi prezenţi în scoarţa de arjuna au activitate anti-cancer: acidul arjunolic (citotoxic pe celulele canceroase)[75], acidul elagic (activitate antimutagenă)[76], un tanin anti-canceros[77].



Ce afirmă ştiinţa modernă despre arjuna

Arjuna a demonstrat următoarele activităţi *in vitro* sau în studii pe model animal:

- activitate hipotensivă şi bradicardică (extractul ar conţine compuşi care posedă acţiune agonistă pe receptorii beta2-adrenergici şi/sau care acţionează direct asupra miocardului şi peretelui muscular vascular)[78]
- activitate anti-ischemică (vasodilatator coronarian) şi cardioprotectoare[79]
- creşte sensibilitatea baroreflexului[80] (Obs. HTA determină scăderea sensibilităţii baroreceptorilor, determinând un răspuns depresor mai redus la creşterea TA, deoarece, pereţii vasculari devin mai puţin deformabili la vaorile tensionale mari. La creşterea lent progresivă a TA, baroreceptorii se adaptează, se „resetează").
- activitate hipocolesterolemiantă şi anti-aterogenă[81]
- activitate antihipertrofică asupra inimii[82]
- activitate anti-cancer[75]
- activitate antibacteriană împotriva multi-drug resistant Salmonella typhi[83] (folositoare în enterită), Bacillus subtilis and Staphyloccus aureus. În general este mai bună împotriva bacteriilor Gram negative decât împotriva celor Gram pozitive[84]

Arjuna a fost de asemenea extensiv studiată şi în *studii clinice umane*, în care s-au evidenţiat următoarele activităţi biologice:

- *activitate anti-ischemică*- este comparabilă cu cea a izosorbid mononitratului la pacienţii cu angină stabilă[85] (Monoterapia cu arjuna a fost eficientă la pacienţii cu simptome de angor pectoral stabil, dar a avut un rol limitat în angina instabilă[86]. A indus o scădere cu 50% a crizelor de angină şi o ameliorare a testului de efort.)

- *activitate antioxidantă şi protecţie cardiovasculară şi antiaterogenă mai bună decât în cazul vitaminei E* (35 pacienţi cu boală coronariană au luat scoarţă de arjuna, 500 mg pulbere pe zi, timp de 30 de zile, în timp ce alţi 35 de pacienţi cu aceeaşi boală au luat vit E 400 unităţi/zi. Scoarţa de arjuna avut acţiune antioxidantă semnificativă care a fost comparabilă cu cea a vitaminei E. În plus, pulberea de plantă a avut, de asemenea, un efect semnificativ hipocolesterolemic asupra colesterolului total şi LDL colesterolului)[87]
- *regresia semnelor clinice de insuficienţă cardiacă (dispnee, oboseală) şi ameliorarea fracţiei de ejecţie*[88]
- *reversarea alterărilor funcţiei endoteliale* la fumătorii cronici[89]
- alte efecte bine documentate ştiinţific: hipotensiv, diuretic, inotrop pozitiv, anti-inflamator, anti-trombotic[90]

Dozare. 500 mg scoarţă pulbere x 1-3 ori/zi

Precauţii. Nu a fost raportat nici o un efect advers asupra parametrilor renali, hepatici şi hematologici după 3 luni de administrare de arjuna în doza de 500mg pulbere de 3 ori pe zi.

Ce afirmă ştiinţa tradiţională despre arjuna

În Ayurveda, arjuna este renumită pentru capacitatea de tonifiere a muşchiului cardiac, cu alte cuvinte pentru efectul ei inotrop pozitiv[91], fiind considerată *cel mai bun tonic cardiac* din farmacopeea ayurvedică.

Este încadrată în categoria plantelor care ameliorează bolile cardiace (sanscrită *hridroganasaka*, *hrid-* inimă, *roga-* boală, *nasaka-* ceea ce reduce).

Gust: astringent

Calităţi: rece, uşoară, uscată

Activităţi etnofarmacologice: stimulent cardiac, tonic, astringent, vulnerar, hemostatic, promovează unirea fragmentelor osoase în cazul fracturilor şi dispersia echimozei, antidiabetic, litotriptic, anti-toxic

Indicaţii: boli cardiace (angină stabilă, insuficienţă cardiacă, endocardită, insuficienţă mitrală, pericardită), retenţie lichidiană cauzată de insuficienţa cardiacă, fracturi osoase, hemoragii (ex. hemoptizie) şi alte pierderi de lichide patologice (ex.

spermatoree, menometroragie, leucoree, hemoroizi sângerânzi, etc.), sindrom consumptiv, diaree, dizenterie, disurie, afecţiuni bilioase (Pitta), gonoree, diabet zaharat, obezitate, perioade de convalescenţă; aplicaţii externe în caz de ulcere, acnee

IX.7.2. Obligeană (*Acorus calamus*, fam. Araceae)

Obligeana are o lungă istorie de utilizare în diferite sisteme etnomedicale originare din diferite părţi ale globului, cum ar fi fitoterapia vestică, Ayurveda, medicina tradiţională chineză, etc, în principal ca un reputat remediu tonic şi stimulant nervos, respirator și digestiv.

Părţi folosite: rizomi

Compoziţie: alfa- şi beta-azaronă (principalii fitocompuşi bioactivi)[92], ulei esenţial, vitamina C, sesquiterpene

Ce spune ştiinţa modernă despre obligeană

Rădăcina de obligeană are următoarele activităţi farmacologice[92]:

- sedativ, depressant al SNC, anticonvulsivant, antispasmodic, modulator pozitiv al receptorilor GABA[93]
- bronhodilatator[94]
- protector cardiovascular, hipolipidemic
- imunosupresiv, anti-inflamator
- crioprotectiv
- antidiareic, antimicrobian
- anticancer
- antidiabetic, efect de sensibilizare la insulină[95]

Dozare: 1-2 grame pulbere/zi

Precauţii. S-au raportat efecte genotoxice şi mutagene în cazul fitocompuşilor beta şi alpha-azaronă, dar nu şi în cazul fitocomplexului. Sunt necesare precauţii în cazul folosirii extractelor de obligeană, şi eventual, al supradozării fitocomplexului de obligeană.

Ce spune ştiinţa tradiţională despre obligeană

Numele sanscrit al obligeanei, *vaca*, înseamnă "a vorbi", sugerând conform Ayurvedei, că planta ar avea puterea de favoriza expresia de sine prin intermediul vorbirii. Este una dintre cele mai importante plante tonice nervine şi tonice regenerative ale creierului, atât din tradiția Ayurveda, cât şi din etnomedicina vestică. Ar avea capacitatea de creștere a puterii de transformare metabolice

(Focul) din sistemul nervos[91]. Obligeana creşte atât receptarea, cât şi fixarea informaţiilor din mediul exterior (facilitează procesul de învăţare şi memorare).
Gust: picant, amar
Calităţi: fierbinte, uşoară, uscată, ascuţită/penetrantă
Activităţi etnofarmacologice: sedativ, tranchilizant, anticovulsivant, antispasmodic, analgezic, promotor al capacităţilor intelectuale, regenerativ, tonic amar, carminativ, stomahic, tonic, antihemoroidal, expectorant, sudorific, febrifug, emenagog, diuretic, depurative, detoxifiant al laptelui matern, antiedematos, antiinfecţios, antiobesitate, antidiabetic.
Indicaţii: boli neurologice (epilepsie, boli psihiatrice, cefalee), artralgii, poliartrita reumatoidă, boli digestive (anorexie, flatulenţă, dureri abdominale), boli respiratorii (astm, tuse), obezitate, diabet zaharat

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL IX

[1] A.L. Miller, Altern. Med. Rev. 3 (1998) 422–431.
[2] E. Madrigal-Santillan, E. Madrigal-Bujaidar, I. Alvarez-Gonzalez, M.T. Sumaya-Martinez, J. Gutierrez-Salinas, M. Bautista, A. Morales-Gonzalez, M. Garcia-Luna y Gonzalez-Rubio, J.L. Aguilar-Faisal, J.A. Morales-Gonzalez, World J. Gastroenterol. 20 (2014) 14787–14804.
[3] Altern. Med. Rev. 6 (2001) 319–321.
[4] S. Luper, Altern. Med. Rev. 4 (1999) 178–188.
[5] X. Fan, Y. Jiang, Y. Wang, H. Tan, H. Zeng, Y. Wang, P. Chen, A. Qu, F.J. Gonzalez, M. Huang, H. Bi, Drug Metab. Dispos. 42 (2014) 1982–1990.
[6] L. Zhanwen, L. Liang, eds., Essentials of Chinese Medicine, Springer-Verlag London Limited 2009, London, 2009.
[7] N. Singh, M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Into the Ancient Ayurveda, 11.N. Singh and M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2010.
[8] R. Sharma, B. Dash, Caraka Samhita, 2006th ed., Chowkhamba Sanskrit Series Office, Varanasi, 2006.
[9] N. Orhan, A. Berkkan, D. Deliorman Orhan, M. Aslan, F. Ergun, J. Ethnopharmacol. 133 (2011) 759–764.
[10] M. Zhang, M. Liu, M. Xiong, J. Gong, X. Tan, J. Ethnopharmacol. 141 (2012) 111–118.
[11] R.B. Mythri, J. Veena, G. Harish, B.S. Shankaranarayana Rao, M.M. Srinivas Bharath, Br. J. Nutr. 106 (2011) 63–72.
[12] D.Y. Yoo, H.Y. Jung, S.M. Nam, J.W. Kim, J.H. Choi, Y.-G. Kwak, M. Yoo, S. Lee, Y.S. Yoon, I.K. Hwang, J. Med. Food 18 (2015) 642–647.
[13] J. Xu, Y. Li, Y. Guo, P. Guo, T. Yamakuni, Y. Ohizumi, Biosci. Biotechnol. Biochem. 76 (2012) 1401–1403.
[14] V. Sharma, I. Singh, P. Chaudhary, Nat. Prod. Res. 28 (2014) 1454–1466.
[15] E. V Bocharov, I.A. Ivanova-Smolenskaya, V. V Poleshchuk, V.G. Kucheryanu, V.A. Il'enko, O.A. Bocharova, Bull. Exp. Biol. Med. 149 (2010) 682–684.
[16] J.K. Swaminathan, M. Khan, I.K. Mohan, K. Selvendiran, S. Niranjali Devaraj, B.K. Rivera, P. Kuppusamy, Phytomedicine 17 (2010) 744–752.
[17] R. Jayalakshmi, C.J. Thirupurasundari, S.N. Devaraj, Mol. Cell. Biochem. 292 (2006) 59–67.
[18] S.R. Long, R.A. Carey, K.M. Crofoot, P.J. Proteau, T.M. Filtz, Phytomedicine 13 (2006) 643–650.

[19] G. Pandey, Dravyaguna Vijnana, Third, Chowkhamba Krishnadas Academy, Varanasi, 2005.
[20] J. Ghosh, P.C. Sil, Biochimie 95 (2013) 1098–1109.
[21] X. Li, L. Qu, Y. Dong, L. Han, E. Liu, S. Fang, Y. Zhang, T. Wang, Molecules 19 (2014) 18850–18880.
[22] F. Bai, T. Makino, K. Kono, A. Nagatsu, T. Ono, H. Mizukami, J. Nat. Med. 67 (2013) 782–789.
[23] K. Sahin, C. Orhan, M. Tuzcu, M.H. Borawska, J. Jablonski, O. Guler, N. Sahin, A. Hayirli, Br. J. Nutr. 110 (2013) 609–616.
[24] A. Hermenean, C. Popescu, A. Ardelean, M. Stan, N. Hadaruga, C.-V. Mihali, M. Costache, A. Dinischiotu, Int. J. Mol. Sci. 13 (2012) 9014–9034.
[25] S. Rouhani, N. Salehi, M. Kamalinejad, F. Zayeri, J. Invest. Surg. 26 (2013) 347–351.
[26] A.E. Abd El-Wahab, D.A. Ghareeb, E.E.M. Sarhan, M.M. Abu-Serie, M.A. El Demellawy, BMC Complement. Altern. Med. 13 (2013) 218.
[27] P. Zhang, D. Ma, Y. Wang, M. Zhang, X. Qiang, M. Liao, X. Liu, H. Wu, Y. Zhang, Food Chem. Toxicol. 74 (2014) 225–232.
[28] C.M. Tsang, K.C.P. Cheung, Y.C. Cheung, K. Man, V.W.-Y. Lui, S.W. Tsao, Y. Feng, Biochim. Biophys. Acta 1852 (2015) 541–551.
[29] S. Luper, Altern. Med. Rev. 3 (1998) 410–421.
[30] N. Singh, M. Bhalla, P. de Jager, M. Gilca, African J. Tradit. Complement. Altern. Med. 8 (2011) 208–213.
[31] S.N. Shetty, S. Mengi, R. Vaidya, A.D.B. Vaidya, J. Ayurveda Integr. Med. 1 (2010) 203–210.
[32] Y.-F. Liu, D. Liang, H. Luo, Z.-Y. Hao, Y. Wang, C.-L. Zhang, Q.-J. Zhang, R.-Y. Chen, D.-Q. Yu, J. Nat. Prod. 75 (2012) 1625–1631.
[33] Y.-F. Liu, D. Liang, H. Luo, Z.-Y. Hao, Y. Wang, C.-L. Zhang, G. Ni, R.-Y. Chen, D.-Q. Yu, J. Asian Nat. Prod. Res. 16 (2014) 11–19.
[34] Y.-M. Liu, L.-L. Zhu, R. Li, J.-L. Zhang, S.-S. Yao, X.-B. Zhou, H. Zeng, X.-B. Wang, Chin. J. Integr. Med. (2015).
[35] H. Vamenta-Morris, A. Dreisbach, M. Shoemaker-Moyle, E.M. Abdel-Rahman, Am. J. Nephrol. 40 (2014) 393–398.
[36] O. Bojor, O. Popescu, Fitoterapia Tradişională Şi Modernă, Fiat Lux, Bucuresti, 1998.
[37] S. Palipoch, African J. Tradit. Complement. Altern. Med. 10 (2013) 88–93.
[38] S. Changizi Ashtiyani, H. Najafi, S. Jalalvandi, F. Hosseinei, Iran. J. Kidney Dis. 7 (2013) 290–298.
[39] R. Rajamurugan, A. Suyavaran, N. Selvaganabathy, C.H. Ramamurthy, G.P. Reddy, V. Sujatha, C. Thirunavukkarasu, Pharm. Biol. 50 (2012) 1488–1497.
[40] Y.C. Yadav, D.N. Srivastava, Pharm. Biol. 51 (2013) 1480–1485.
[41] S.K. Pareta, K.C. Patra, P.M. Mazumder, D. Sasmal, Pharm. Biol. 49 (2011) 1224–1233.
[42] S.B. Sawardekar, T.C. Patel, J. Ayurveda Integr. Med. 6 (2015) 95–103.
[43] P.K. Singh, D. Baxi, A. Doshi, A. V Ramachandran, J. Complement. Integr. Med. 8 (2011).
[44] K.A. Manu, G. Kuttan, Immunopharmacol. Immunotoxicol. 31 (2009) 377–387.
[45] M. Ryan, I. Lazar, G.M. Nadasdy, T. Nadasdy, A.A. Satoskar, Clin. Nephrol. 83 (2015) 177–183.
[46] H. Najafi, M.R. Firouzifar, O. Shafaat, S. Changizi Ashtiyani, N. Hosseini, Iran. J. Kidney Dis. 8 (2014) 292–298.
[47] A. Raoofi, M. Khazaei, A. Ghanbari, Int. J. Prev. Med. 6 (2015) 11.
[48] A. Stacchiotti, G. Li Volti, A. Lavazza, I. Schena, M.F. Aleo, L.F. Rodella, R. Rezzani, Toxicology 286 (2011) 48–57.
[49] H.-M. Qu, S.-J. Liu, C.-Y. Zhang, Int. J. Biol. Macromol. 66 (2014) 52–56.

[50] H.Y. Jung, D.Y. Yoo, W. Kim, S.M. Nam, J.W. Kim, J.H. Choi, Y.-G. Kwak, Y.S. Yoon, I.K. Hwang, BMC Complement. Altern. Med. 14 (2014) 476.
[51] S. Hassani, A. Alipour, H. Darvishi Khezri, A. Firouzian, A. Emami Zeydi, A. Gholipour Baradari, R. Ghafari, W.-A. Habibi, H. Tahmasebi, F. Alipour, P. Ebrahim Zadeh, Psychopharmacology (Berl). 232 (2015) 843–850.
[52] K. Zahra, M.A. Khan, F. Iqbal, Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol. 36 (2015) 73–78.
[53] A. Umar, W. Zhou, E. Abdusalam, A. Tursun, N. Reyim, I. Tohti, N. Moore, J. Ethnopharmacol. 152 (2014) 151–155.
[54] S.S. Nascimento, A.A.S. Araujo, R.G. Brito, M.R. Serafini, P.P. Menezes, J.M. DeSantana, W.J. Lucca, P.B. Alves, A.F. Blank, R.C.M. Oliveira, A.P. Oliveira, R.L.C.J. Albuquerque, J.R.G.S. Almeida, L.J.J. Quintans, Int. J. Mol. Sci. 16 (2015) 547–563.
[55] E. Koutroumanidou, A. Kimbaris, A. Kortsaris, E. Bezirtzoglou, M. Polissiou, K. Charalabopoulos, O. Pagonopoulou, Epilepsy Res. Treat. 2013 (2013) 532657.
[56] J. Prakash, S. Chouhan, S.K. Yadav, S. Westfall, S.N. Rai, S.P. Singh, Neurochem. Res. 39 (2014) 2527–2536.
[57] R. Wadhwa, A. Konar, S.C. Kaul, Neurochem. Int. (2015).
[58] J.P. Bhattarai, S.K. Han, J. Ayurveda Integr. Med. 5 (2014) 216–222.
[59] Z. Yang, T. Zhao, Y. Zou, J.H. Zhang, H. Feng, Immunol. Lett. 160 (2014) 89–95.
[60] T. Esatbeyoglu, P. Huebbe, I.M.A. Ernst, D. Chin, A.E. Wagner, G. Rimbach, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 51 (2012) 5308–5332.
[61] P. Srivastava, R.S. Yadav, L.P. Chandravanshi, R.K. Shukla, Y.K. Dhuriya, L.K.S. Chauhan, H.N. Dwivedi, A.B. Pant, V.K. Khanna, Toxicol. Appl. Pharmacol. 279 (2014) 428–440.
[62] A. Thapa, B.C. Vernon, K. De la Pena, G. Soliz, H.A. Moreno, G.P. Lopez, E.Y. Chi, Langmuir 29 (2013) 11713–11723.
[63] S.F. Nabavi, N. Braidy, S. Habtemariam, I.E. Orhan, M. Daglia, A. Manayi, O. Gortzi, S.M. Nabavi, Neurochem. Int. (2015).
[64] T.P. Popova, V.I. Litvinenko, V.G. Gordienko, D.A. Pakaln, Chem. Nat. Compd. 12 (1976) 656–660.
[65] M. Daglia, A. Di Lorenzo, S.F. Nabavi, Z.S. Talas, S.M. Nabavi, Curr. Pharm. Biotechnol. 15 (2014) 362–372.
[66] S. Giacoppo, M. Galuppo, S. Montaut, R. Iori, P. Rollin, P. Bramanti, E. Mazzon, Fitoterapia 106 (2015) 12–21.
[67] M. Lopez-Lazaro, Mini Rev. Med. Chem. 9 (2009) 31–59.
[68] H. Badshah, T.H. Kim, M.O. Kim, Neurochem. Int. 80 (2015) 51–59.
[69] F. Dajas, J. Ethnopharmacol. 143 (2012) 383–396.
[70] B. Yin, Y. Xu, R. Wei, B. Luo, Am. J. Chin. Med. 42 (2014) 769–783.
[71] M.-J.R. Howes, E. Perry, Drugs Aging 28 (2011) 439–468.
[72] T. Hemalatha, S. Pulavendran, C. Balachandran, B.M. Manohar, R. Puvanakrishnan, Indian J. Exp. Biol. 48 (2010) 238–247.
[73] S. Dwivedi, J. Ethnopharmacol. 114 (2007) 114–129.
[74] S. Dwivedi, D. Chopra, J. Tradit. Complement. Med. 4 (2014) 224–231.
[75] A.S. Ramesh, J.G. Christopher, R. Radhika, C.R. Setty, V. Thankamani, Nat. Prod. Res. 26 (2012) 1549–1552.
[76] S. Kaur, I.S. Grover, S. Kumar, Indian J. Exp. Biol. 35 (1997) 478–482.
[77] F.E. Kandil, M.I. Nassar, Phytochemistry 47 (1998) 1567–1568.
[78] S. Nammi, R. Gudavalli, B.S.R. Babu, D.S. Lodagala, K.M. Boini, BMC Complement. Altern. Med. 3 (2003) 5.
[79] A. Parveen, R. Babbar, S. Agarwal, A. Kotwani, M. Fahim, Cardiovasc. Toxicol. 11 (2011) 48–57.

[80] A. Parveen, R. Babbar, S. Agarwal, A. Kotwani, M. Fahim, J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 17 (2012) 199–207.
[81] H.P. Shaila, S.L. Udupa, A.L. Udupa, Int. J. Cardiol. 67 (1998) 119–124.
[82] S.K. Maulik, K.K. Talwar, Am. J. Cardiovasc. Drugs 12 (2012) 157–163.
[83] P. Rani, N. Khullar, Phytother. Res. 18 (2004) 670–673.
[84] S. Mandal, A. Patra, A. Samanta, S. Roy, A. Mandal, T. Das Mahapatra, S. Pradhan, K. Das, D.K. Nandi, Asian Pac. J. Trop. Biomed. 3 (2013) 960–966.
[85] A. Bharani, A. Ganguli, L.K. Mathur, Y. Jamra, P.G. Raman, Indian Heart J. 54 (2002) 170–175.
[86] S. Dwivedi, M.P. Agarwal, J. Assoc. Physicians India 42 (1994) 287–289.
[87] R. Gupta, S. Singhal, A. Goyle, V.N. Sharma, J. Assoc. Physicians India 49 (2001) 231–235.
[88] A. Bharani, A. Ganguly, K.D. Bhargava, Int. J. Cardiol. 49 (1995) 191–199.
[89] A. Bharani, L.K. Ahirwar, N. Jain, Indian Heart J. 56 (2004) 123–128.
[90] D. Kapoor, R. Vijayvergiya, V. Dhawan, J. Ethnopharmacol. 155 (2014) 1029–1045.
[91] P. Paranjpe, Indian Medicinal Plants- Forgotten Healers. A Guide to Ayurvedic Herbal Medicine, Chaukhamba Sanskrit Pratishthan, Delhi, 2001.
[92] S.B. Rajput, M.B. Tonge, S.M. Karuppayil, Phytomedicine 21 (2014) 268–276.
[93] J. Zaugg, E. Eickmeier, S.N. Ebrahimi, I. Baburin, S. Hering, M. Hamburger, J. Nat. Prod. 74 (2011) 1437–1443.
[94] A.J. Shah, A.-H. Gilani, J. Ethnopharmacol. 131 (2010) 471–477.
[95] H.-S. Wu, D.-F. Zhu, C.-X. Zhou, C.-R. Feng, Y.-J. Lou, B. Yang, Q.-J. He, J. Ethnopharmacol. 123 (2009) 288–292.

CAPITOLUL X
PLANTE MEDICINALE CU POTENŢIAL ANTICANCERIGEN

"We can not solve our problems
with the same thinking that created them."
Albert Einstein

NOŢIUNI CHEIE

Cancer- scenariul curent: tedinţa de creştere a incidenţei celor mai multe forme de cancer. Abordarea oncologică integrativă. Abordarea etnomedicală. Plante medicinale cu potenţial anticancer. Mecanisme de acţiune ale plantelor anticanceroase: activitate antiproliferativă/oprirea ciclului celular, pro-apoptotică, citotoxică, antiagiogenă. Plante medicinale care scad reacţiile adverse ale chimioterapiei sau radioterapiei (antioxidante, mieloprotectoare, radioprotectoare).

X.1. Cancer- scenariul curent

Un "război contra cancerului", a fost declarat de către președintele american Richard Nixon în 1971. După aproximativ 40 ani, cu prilejul Forumului Mondial al Oncologiei, în Lugano, Elveția, în 2012, atunci când a fost ridicată întrebarea: „Suntem câștigători în războiul contra cancerului?", răspunsul a fost NU[1]. Realitatea este că nu putem câștiga un astfel de război, deoarece "Nu ne putem lupta împotriva naturii", cum a precizat oncologul Jon Amund Kyte[2].

Sloganul american „războiul împotriva cancerului", a fost bun, atâta timp cât a adus boala in atentia publicului, dar „Știm în prezent că nu este posibil să câștigăm un astfel de război cu stilul de luptă abordat până acum. Este o idee bună de a uita de expresia „război împotriva cancerului" și să regândim strategia"[3]. Cancerul are mai multe „puncte tari", care pot fi atribuite heterogenităţii intratumorale, un gen de „versatilitate celulară" care se poate manifesta atât spaţial, cât și temporal[4], şi care este responsabilă pentru rezultatele terapeutice slabe.

Scenariul curent al incidenţei cancerului arată tendințe de creştere in incidenţa celor mai frecvente tipuri de cancer (de prostată, de sân, uterin şi colorectal), cu excepția cancerul de stomac, în Europa[5], în ciuda sumei uriaşe de bani cheltuite pentru cercetare în fiecare an. În SUA, se estimează o creștere anuală cu mai mult de 20% a numărului de cazuri de cancer până în 2020[6].

Până în prezent, nu există nici un „glonţ magic" alopat pentru alinarea suferinței bolnavilor de cancer. Prin urmare, este necesară o schimbare de strategie, care poate veni dinspre domeniul medicinei integrative. Omul trebuie analizat în integralitatea lui (corp-minte-emoţii), inclusiv în contextul influenţelor fizice, psihice venite din mediul în care trăieşte.

X.2. Regândirea strategiei terapeutice în cancer: abordarea oncologică integrativă

Sloan-Kettering Cancer Centre din Statele Unite ale Americii este unul dintre liderii mondiali în oncologie. Oamenii de ştiinţă de la acest institut au dezvoltat un program de oncologie integrativă pentru pacienţii cu cancer, program care se caracterizează prin următoarele aspecte: 1) este centrat pe pacient (și utilizează medicina personalizată); 2) este axat pe prevenire și implementarea unor orientări de viață sănătoasă; 3) este holistic.

Centrul dispune de o bază de date on-line gratuită numită "About herbals", re-actualizată permanent cu ultimele studii ştiinţifice din domeniu. Această colecţie de date reprezintă un instrument de informare, care se adresează atât publicului neprofesionist, cât şi personalului medical. Lucrul cu acest instrument poate ajuta pe cel interesat să descopere valoarea potențială a unei plante medicinale în tratamentul diferitelor boli, inclusiv a cancerului.

X.2.1. Patogenia cancerului- o perspectivă redox

Cancerul este una dintre bolile asociate cu o stare de redoză intracelulară (alături de alergii, infecţii şi psoriasis) sau stres reductive intracelular. Cu alte cuvinte în celula canceroasă se acumulează echivalenţi reducători (NADH, NADPH) ca urmare a comutării metabolismului pe glicoliza anaerobă, datorită hipoxiei şi altor factori perturbatori ai funcţiei mitocondriale (ex. xenobiotice), în timp ce concentraţia de ATP scade. Acest switch metabolic indus de HIF-1 este necesar pentru adaptarea celulei la hipoxie şi favorizează ulterior proliferarea[7]. Starea de redoză a celulei canceroase este evidenţiată şi prin raportul crescut glutation redus/glutation oxidat (GSH/GSSG)[8], în contrast cu un raport GSH/GSSG scăzut în sângele pacienţilor cu cancer. Ca urmare a glicolizei aerobe, are lor şi o acumulare de acid lactic în spaţiul extracelular, ceea ce conduce la o stare de acidoză metabolică extracelulară. Este sugestiv în acest sens, un studiu realizat pe model animal care a arătat că bicarbonatul inhibă procesul de metastazare spontană[9].

Lipsa exerciţiului contribuie la proasta oxigenare a ţesuturilor şi favorizează stresul reductiv şi carcinogeneza, în timp ce activitatea fizică are un efect favorabil asupra evoluţiei bolii[10]. Hrana excesivă (în special cea bogată în glucide şi lipide) agravează această stare de stres reductiv (deoarece nu există suficient O_2 pentru a „arde" în timp util nutrienţii excesivi). Concentraţiile crescute

de insulină şi IGF-1 cauzate de dieta hiperglucidică specifică omului modern, pot induce proliferarea celulelor tumorale pe o cale de semnalizare intracelulară dependent de insulină-IGF[11].
Aceasta explică de ce intervenţiile nutriţionale preventive bazate pe administrarea de antioxidanţi au avut efecte slabe sau surprinzător de reduse asupra incidenţei cancerului[12], uneori antioxidanţii putând chiar accelera evoluţia[13]. În schimb intervenţiile prooxidative au avut efecte pozitive, prin anihilarea stării de redoză celulară, distrucţia celulleor canceroase şi inhibarea proliferării. O astfel de intervenţie, ale cărei beneficii au fost remarcate chiar şi la pacienţii canceroşi în stadii avansate[14,15], constă în folosirea de doze mari de vitamin C injectabilă, care, deşi cunoscută mai mult drept agent antioxidant, are în anumite condiţii un efect paradoxal prooxidativ (mediat de concentraţiile mari de metale tranziţionale, accumulate în ţesutul tumoral)[16].

X.2.2. Expunerea la compuşi cancerigeni şi polimorfismul genetic

Acumularea de substanţe cancerigene în organism contribuie la cancerogeneză. Tendința individuală de a acumula substanţe cancerigene este în legătură cu polimorfismele genetice ale enzimelor de detoxifiere de faza I si faza II. De exemplu, citocromul P450 2C19 (CYP2C19) este o enzimă de fază I importantă clinic, responsabilă pentru detoxifierea și metabolismul xenobioticelor și cancerigenelor. O meta-analiză recentă sugerează că două polimorfisme commune ale CYP2C19 (CYP2C19*2 și CYP2C19*3), care sunt responsabile pentru fenotipul „metabolizator lent" la subiecţii umani, cel mai probabil contribuie la susceptibilitatea pentru cancerul de sân[17]. Pentru această categorie de persoane o activare a acestor enzime CYP sau ale unor CYP alternative sau inducerea procesului de upregulation al transcrierii genelor CYP ar fi benefică. Pe de altă parte, multe substanțe cancerigene sunt activate prin oxidare de către enzimele citocromului P450 (CYP), caz în care inhibarea activității CYP responsabile pentru activare ar fi benefică pentru prevenirea cancerului. De asemenea, sinteza estrogenilor şi oxidarea lor sunt dependente de CYP. Deoarece semnalizarea estrogenică şi metabolismul oxidativ al estrogenilor sunt implicate în dezvoltarea cancerului, inhibarea selectivă a CYP şi în acest caz ar juca, de asemenea, un rol benefic pentru prevenirea formelor de cancer estrogen-dependente.
Unele plante medicinale şi anumiţi fitocompuşi (ex. polifenolii) pot modula activitatea CYP fie direct, prin interacţiune directă cu enzimele, fie prin modularea expresiei genelor CYP [18] (vezi de asemenea Capitolul "Bazele moleculare ale proceselor de detoxifiere").

X.2.3. ***Dieta şi cancerul.*** Este binecunoscut faptul că celula canceroasă este setată pe glicoliza anaerobă și că e dependentă de glucoză pentru a supraviețui.

În consecință zahărul „hrănește" cancerul, și de aceea, dieta preventivă a cancerului, ca și dieta pacienților cu cancer ar trebui să fie săracă în zaharuri[11]. De asemenea glutamina este un alt factor nutritiv preferat de celula canceroasă, în consecință evitarea acestui aminoacid din dietă ar fi indicată la cei cu risc de cancer sau care au deja cancer. Alți factorii alimentari, cum ar fi consumul excesiv de grăsime, carne (porc), alcool, cafea, etc. pare să aibă un rol semnificativ în carcinogeneză. Din contra, dieta Mediteraneană este asociată cu o reducere semnificativă a mortalităţii globale datorate cancerului (10%), şi a riscului de cancer colorectal (14%), prostatic (4%) aerodigestiv (56%)[19]. Deasemenea restricţia calorică, repausul alimentar total (fără epuizarea pacientului însă!) şi dieta cetogenă[20] ocupă un loc important pe lista intervenţiilor nutritiţionale antiproliferative, prin faptul că produc o depleţie de glucoză şi „fură" hrana celulelor canceroase.

X.2.4. ***Emoţiile şi cancerul.*** Inteligenţa emoțională crescută (sau capacitatea de a gestiona emoțiile) este asociată cu o rată de supraviețuire mai bună la pacienții cu cancer: cei care își exprimă emoţiile, fie negative (de exemplu, furie), fie pozitive (de exemplu, optimism realist sau spirit de luptă) trăiesc mai mult decât cei care nu realizează aceasta[21,22]. Oamenii de ştiinţă sunt axaţi asupra cercetării expresiei genelor în cancer, dar mulți dintre ei nu sunt conştienţi de faptul că genele ar putea fi influențate de emoțiile noastre! Un om de știință japonez, Kazuo Murakami, a efectuat mai multe studii cu privire la efectele râsului asupra expresiei genelor. El a descoperit că anumite gene, legate de activitatea limfocitelor NK, utile pentru protecția împotriva cancerului, prezintă creșteri continue ale expresiei, ca urmare a acestei manifestări emoționale pozitive[23]. În Japonia o metodă specifică bazată pe râs (numită „zâmbetul-soarelui") este pusă în aplicare în instituțiile publice și de asistență medicală pentru promovarea vindecării naturale[24]. Pacienţii cărora li s-a administrat chimioterapie şi care au realizat această tehnică de terapie prin râs în timpul spitalizării au avut o ameliorare semnificativă a markerilor de imunitate[25]. Un caz de terapia râsului care a ajutat la îmbunătăţirea cancerului gastric avansat a fost raportat în literatura de specialitate[26].
Suportul psihosocial (conexiuni sociale bune și integrare socială) poate, de asemenea, avea efecte benefice precum: creșterea timpului de supraviețuire sau calitatea vieţii pentru pacienții cu cancer[27] și pentru ameliorarea stresului[28]. În Statele Unite ale Americii, conform noilor reglementări, este necesară punerea în aplicare a screeningului şi tratamentului psihologic pentru toți bolnavi de cancer.
Plantele medicinale adaptogene/anti-stres și anxiolitice au o indicaţie puternică la pacienţii cu cancer. Tulsi și ashwagandha, care posedă atât activitate anti-cancer, cât și activitate adaptogenă, reprezintă o posibilă alegere ca tratament adjuvant pentru astfel de cazuri clinice.

X.2.5. Alţi factori care influenţează riscul cancerigen.

• *Somn.* Cei care dorm mai mult de 9-10 ore (engl. long sleepers) au un risc scăzut de cancer de sân[29], dar un risc crescut de cancer colorectal[30]. Deasemenea, femeile care lucrează în schimburi au un risc crescut de cancer de sân[31].

• *Lumina artificială.* Expunerea la lumină artificială în cursul nopții are efecte negative asupra sănătății, reprezentând un factor de risc pentru diferite afecțiuni, inclusiv cancer de sân[32].

• *Exercițiu fizic.* Efortul fizic moderat este asociat cu un risc mai mic de cancer (ex. cancer prostatic) iar la subiecții suferind de cancer, cu un grad de severitate mai scăzut[33].

• *Antiperspirante și cosmetice.* Un studiu care a inclus mai mult de 400 de femei cu cancer de sân a condus la concluzia că frecvența și debutul timpuriu al folosirii antiperspirantelor/deodorantelor, împreună cu epilarea axilară, sunt asociate cu diagnosticul de cancer de sân la o vârstă mai precoce. Autorii studiului au afirmat că „epilarea axilară cu folosirea perspirantelor/deodorantelor ar putea juca un rol în cancerul de sân."[34] Parabenii și aluminiul, compuși aparținând clasei xenoestrogenilor, care sunt de asemenea componente ale multor cosmetice, se acumulează în glanda mamară și ar putea juca un rol în patogeneza tumorilor mamare uman[35,36].

• *Antibiotice.* Folosirea antibioticelor este asociată cu un risc crescut de cancer de sân[37].

• *Radiațiile electromagnetice.* Folosirea îndelungată a telefoanelor mobile apoape dublează riscul de tumori maligne ale extremității cefalice (tumori ale creierului, neurinoame acustice și tumori ale glandelor salivare)[38].

X.3. Abordarea etnomedicală a cancerului

Ayurveda. În Ayurveda, cancerul se consideră că este cauzat de: acumularea de „toxine" (*ama*), datorată unui metabolism lent și unei digestii slabe, tulburarea Sângelui (*rakta*) (impurificare și stază), și alterarea funcției fluidelor reproducătoare (care în mod normal este aceea de a controla orice tip de proces de reproducere/multiplicare din organism, inclusiv ciclul celular și proliferarea celulară). Abordarea fitoterapeutică ayurvedică a cancerului se bazează în mod special pe folosirea de plante cu gust amar, picant, și/sau astringent, calitățile de ușor, uscat, și ascuțit/penetrant, toate acestea ajutând la întărirea digestiei, accelerarea metabolismului, și în consecință la arderea sau eliminarea„toxinelor" (care reprezintă rădăcina bolii).

Medicina Tradițională Chineză. În MCT, cancerul este atribuit stazei de Sânge, acumulării de Căldură patogenă și/sau stazei de Flegmă. Staza de Sânge produce acumularea Căldurii. Acumularea de fluide excesive și apoi staza lor

combinată cu Căldura patogenă îngroașă Umezeala, care devine aderentă, se convertește în Flegmă, și apoi în mase tumorale.

X.4. Fitocompuşi cu potenţial anticancerigen

Alcaloizii Vinca (vincristina şi vinblastina) sunt exemple etalon de fitocompuşi cu activitate anticanceroasă excepţională, déjà comercializaţi ca medicamente chimioterapice. Fac parte împreună cu taxanele (ex. Paclitaxelul) din categoria agenţilor care ţintesc tubulina (pentru mai multe detalii v. saschiul de Madagascar X.5.1.).

Paclitaxelul sau taxolul a fost izolat în 1962 din scoarţa unui arbore numit *Taxus brevifolia*. In prezent se află pe lista OMS a celor mai importante medicamente. Paclitaxel este aprobat in Marea Britanie şi SUA pentru tratamentul mai multor tipuri de cancer (de ovare, sân, pulmonar, pancreatic, vezică urinară, prostată, melanom, esofag, sarcom Kaposi). Mecanismul său de acţiune ţinteşte tubulina, o proteină citoscheletală, implicată în diviziunea celulară[39].
Mai précis, stabilizează microtubulii (rezultaţi prin polimerizarea heterodimerilor de α şi β-tubulină), previne demontarea lor şi, astfel, cromozomii ajung în imposibilitatea de a realiza o configuraţie specifică metafazei, blocându-se mitoza[41]. Activarea prelungită a punctului de control mitotic G2/M declanşează apoptoza sau revenirea la faza G a ciclului celular, fără diviziune celulară.

Curcumina (diferuloilmetanul) este compusul majoritar din turmeric (*Curcuma longa*) şi alte specii de *Curcuma*. Se remarcă prin capacitatea ei de a modula un număr mare de căi de semnalizare intracelulară, îndeplinind una dintre condiţiile medicamentului ideal, aceea de a aplica simultan mai multe lovituri blânde celulei ţintă (v. Multiple hit theory). Rezultate promiţătoare au fost observate în nenumărate studii clinice realizate în ultimele trei decade la pacienţii cu boli pro-inflamatorii sau degenerative incluzând cancer, boli cardiovasculare, ateroscleroză, artrită, uveită, boli intestinale inflamatorii (boala Crohn, rectocolita ulcerativă), pancreatită, gastrită, ulcer gastroduodenal, dischinezie biliară, colecistită, afecţiuni cutanate cu componentă inflamatorie (lichen plan, vitiligo, psoriazis), afecţiuni neurodegenerative (boala Alzheimer etc), diabet şi complicaţii (nefropatia diabetică, microangiopatia diabetic), nefrita lupică, SIDA, beta-talasemie, prostatita bacteriană cronică, boli hepatice, expunere la metale grele (ex. arsenic), etilism cronic[42]. Biodisponibilitatea curcuminei este crescută de uleiul de turmeric, ceea ce pledează în favoarea folosirii fitocomplexului. Mecanismele implicate în efectul anticancer sunt următoarele: oprirea ciclului celular indusă de lezarea oxidativă a ADN şi instabilitate genetică[43,44], hipometilarea ADN (prin down-reglarea ADN-metiltransferazei), efect proapoptotic indus oxidativ[45].

Tabel X.1. Listă de plante cu potențial anti-cancer evidențiat științific. Legendă: 1-oprire cicclu celular, antiproliferativ, 2- pro-apoptotic/citotoxic, 3- antioxidant, 4- radioprotector,* radioprotector pentru cellule sănătoase și radiosensibilizant pentru celule canceroase,5-mieloprotector, 6- anti-angiogenetic, 7- imunomodulator, #- beneficii evidențiate și în studii clinice, epidemiologice sau studii de cazuri clinice(modificat și adăugit după Singh și Gîlcă, 2010)[40]

Numele plantei	Beneficii potenţiale (observate *in vitro*, în studii pe animale, cazuri clinice raportate în literatură)	1	2	3	4	5	6	7
Amalaki (*Emblica officinalis*)	toate tipurile/ficat, melanom, adenocarcinom gastric, carcinom uterin, limfom	+	+	+	+	+		+
Arjuna (*Terminalia arjuna*)	cancer de inimă, vase, ficat	+	+	+				+
Ashwagandha (*Whitania somnifera*)	toate tipurile/ sân, sistem nervos central, plămâni, piele, colon, fibrosarcom #	+	+	+	+	+	+	+
Astragalus (*Astragalus mebranaceus*)	cancer de sân, cervical, plămâni	+	+	+	+		+	+
Bel (*Aegle marmelos*)	cancer de colon, ficat, leucemie, limfom, eritroleucemie, melanom, neuroblastom, cancer de sân, ovare	+	+	+	+	+		+
Bhumyamalaki (*Phyllantus niruri*)	ficat, sânge		+	+	+		+	+
Brahmi (*Centella asiatica*)	sistem nervos, vase/ carcinom uterin, adenocarcinom gastric, melanom		+	+	+			+
Brusture (*Arctium lappa*)	sân, colon, pancreas, piele, ficat, prostată	+	+	+	+			
Bupleurum falcatum	esofag, plămâni, tiroidă, sân, leucemie	+	+	+			+	+
Ceai verde (*Camelia sinensis*)	cancer de cavitate bucală, esofag, rect, colon, pancreas, prostată, plămâni #	+	+	+	+	+	+	+
Citronelă (*Cymbopogon spp*)	cancer de ficat, colon, sânge	+	+	+	+			+
Coptis spp	cancer de plămâni, sân, prostată, carcinom scuamuos	+	+	+	+			+
Creson (*Lepidium sativum*)	cancer de colon, stomac, sânge	+	+	+				+
Dracila (*Berberis spp*)	cancer de colon, ficat, vezică biliară /urinară, sân, leucemie, sarcom		+					+
Ginseng american	colon, ficat, cancer, leucemie	+	+	+			+	+
Guduchi (*Tinospora cordifolia*)	toate tipurile		+	+	+	+		+
Gura lupului (*Scutellaria barbata/ baicalensis*)	cancer de colon, plămâni, ficat	+	+	+			+	+

Numele plantei	Beneficii potenţiale (observate *in vitro*, în studii animale,cazuri clinice)	1	2	3	4	5	6	7
Hedyotis diffusa	cancer de prostată, sân, colorectal, glioblastom, leucemie	+	+	+			+	
Indigo, lemn de	cancer de ficat, prostată, leucemie	+	+		+	+		+
Katuki (*Picrorrhiza kurroa*)	cancer de ficat, rinichi, vezică biliară		+	+	+			+
Lemn câinesc chinezesc (*Ligustrum lucidum*)	cancer de ficat, limfocite, gliom, rinichi, colon, rect	+	+	+				+
Măcriş(*Rumex spp*)	cancer de ficat, sân, leucemie	+	+	+				+
Manjistha (*Rubia cordifolia*)	cancer de sânge, piele, ficat	+	+	+	+			+
Neem (*Azadirachta indica*)	cancer de piele, ficat, stomac	+	+	+			+	+
Oldenlandia diffusa	cancer de ficat, limfocite, plămâni, sân, ovare	+	+				+	+
Pelin (*Artemisia absinthium*)	cancer de tiroidă, plămâni, colon, rect, neuroblastom	+	+	+			+	+
Punarnava (*Boerhaavia diffusa*)	cancer de rinichi, ficat, vezică biliară, leucemie, eritroleucemie, melanom	+	+	+	+	+	+	+
Revent (*Rheum rhabarbarum*)	cancer de sân, ficat, colon, plămâni, pancreas	+	+	+			+	+
Rostopasca (*Chelidonium majus*)	cancer de vezică urinară, sân, pancreas, rect, colon, sarcom Kaposi #	+	+	+	+ *			+
Saschiu de Madagaskar (*Catharantus rosea*)	cancer de sânge, pancreas, ovare #	+	+	+				
Sophora flavescens	cancer de ficat, colon, gastric, prostată, gliom, osteosarcom	+	+	+			+	
Tulsi (*Ocimum sanctum*)	toate tipurile #	+	+	+	+ *		+	+
Turmeric (*Curcuma longa*)	toate tipurile/ prostată, sân, ovarian, stomach, plămâni, colon, bladder, cervical, piele, bucal, hepatom, limfom, melanom #	+	+	+	+		+	+
Vâsc (*Visum album*)	cancer de plămâni, colon, rect, pancreas, sân #	+	+	+		+	+	+

Acest tip ingenios de intervenţie terapeutică, denumită *DNA damage-inducing therapy,* poate fi inclusă în categoria intervenţiilor hormetice (hormezisul reprezintă inducerea unor mecanisme reparatorii şi adaptative ale organismului prin expunerea repetată la doze mici de agenţi stresori). Curcumina mai poate induce oprirea ciclului celular şi pe alte căi, cum ar fi down-reglarea enzimelor

glicolitice AMPK-dependentă[47]. Oprirea ciclului celular poate avea loc în mai multe momente: în faza G1 sau la punctele de control G2/M, G0/G1.

Elemenele sunt un grup de fitocompuși care includ mai mulţi izomeri α-, β-, γ-, și δ-elemen, din clasa sesquiterpenelor, prezenţi într-o varietate de plante aromatice, incluzând turmericul[48], alte specii din familia Zingiberaceae (*Curcuma zedoariae*), familia Asteraceae (ex. *Haplopappus gracillis, Eremanthus erythropappus*), Oleaceae (ex. *Jasminum subtriplinerve*), Verbenaceae (ex.*Vitex quinata*)[49,50], etc. Sunt déjà aprobate ca tratament anticancer în China. Pe lângă capacitatea lor de a opri ciclul celular şi de a induce apoptoza, au şi capacitatea de a elimina rezistenţa celulei canceroase la diferiţi agenţi anticancer[51].

Canabinoidele au demonstrat capacitatea de a modula multiple căi de semnalizare cu rol cheie în controlul proliferării celulelor canceroase, au efect inhibitor asupra angiogenezei şi migrării celulelor canceroase, stimulează autofagia celulelor canceroase, fiind în atenţia cercetătorilor din domeniul oncologiei[52,53].

Berberina, un alcaloid izolat din mai multe specii de plante europene şi asiatice (*Berberis vulgaris, Berberis aristata*, etc.) a prezentat în numeroase studii ştiinţifice activitate anti-tumorală, care a fost mediată prin mai multe mecanisme: suprimarea proliferării celulare, reducerea invazivităţii extratumorale și inhibarea căii de semnalizare HIF-1α/VEGF[54]. Într-un model animal, berberina a dovedit capacitatea de a scădea metastazarea pulmonară, în cazul hepatocarcinomului.

X.5. Materia medica

X.5.1. Saschiul de Madagascar (*Catharanthus roseus*, fam. Apocynaceae)

Saschiul de Madagascar este o plantă folosită pentru potenţialul excellent anticancer şi antidiabetic.

Părți folosite: fruze, planta întreagă

Compoziție: doi alcaloizi indolici dimerici vincristina și vinblastina, care sunt molecule importante dpdv comercial în domeniul chimioterapiei, alcaloizi cu un înalt grad de activitate hipoglicemiantă (diclorhidratul de vindolinin și sulfatul de leurozină)[55], alcaloizi cu activitate inhibitorie asupra cyt P450 (ajmalicina și serpentina)

Ce afirmă știința modernă despre saschiul de Madagascar
Alcaloizii din saschiul de Madagascar au demonstrat următoarele activități farmacologice în studii clinice umane:

- activitate anticancer
    - Vincristina și vinblastina sunt considerate medicamentul de elecție pentru inducerea remisiunilor leucemiei la copii, în special leukemia limfocitară acută[55]. Alte indicații sunt: boala Hodgkin, choriocarcinom rezistent la alte terapii, sarcom Kaposi (la pacienți cu SIDA), etc.
- Agent sclerozant pentru revărsatul pleural malign (Vincristine)[56]
- Activitate antidiabetică
    - Vinculina, un remediu derivat din plantă, comercializat în Anglia ca tratament pentru diabet, se pare că ar avea efecte insulinomimetice și insulin secretagoge[57].

Alte activități farmacologice manifestate de către saschiul de Madagascar *in vitro* sau în studii animale[40]:

- activitate hipolipemiantă
- activitate antioxidantă
- activitate antimutagenă
- hipotensiv, antiaritmic, hemostatic și puternic tranchilizant
- inhibarea citocromului P450 2D6 (CYP2D6)
- activitate antifertilitate

Dozaj. În India se folosesc 20 mg de pulbere de plantă integrală uscată x 2-4 ori pe zi, cantitate care este considerată sigură chiar și după o administrare îndelungată (5-10 ani).

Precauții

- Toxicitate. Saschiul de Madagascar este toxic în doze mai mari decât cele indicate, producând fenomene de toxicitate cardiacă, greață, căderea părului.
- Interferențe medicamentoase. Se cunoaște faptul că subfamila citocromului P450 (CYP)3A este implicată în metabolizarea vincristinei. Toate substraturile și inhibitorii CYP3A4, precum itraconazol, ketoconazol, ciclosporina, izoniazida, nifedipina, etc. au proprietatea de a interfera cu metabolismul vincristinei, producând acumularea vincristinei, fapt care ar putea conduce la fenomene de toxicitate. Astfel, mai ales vincristina, dar de asemenea saschiul de Madagascar nu ar trebui să fie administrate în asociere cu aceste medicamente menționate anterior.

Ce afirmă ştiinţa tradiţională despre saschiul de Madagascar
Deşi prezintă toxicitate mărită, bine dozat, preparatul oral de tip ceai antidiabetic din această plantă este încă folosit în Nepal, Australia, Africa de Sud, Vietnamul de Sud, Indiile de Vest, Mexic şi Filipine[40]. În India este cunoscut sub numele de *sadabahar* (în traducere „mereu înflorit") şi este folosit pentru tratamentul diabetului, leucemiei, înţepăturilor de viespe şi pentru grăbirea cicatrizării rănilor. În medicina tradiţională chineză decoctul din toate părţile plantei este indicat în boli de piele, diaree, hipertensiune, diabet şi unele forme de cancer.

X.5.2. Trifoi roşu (*Trifolium pratense*, fam. Fabaceae)

Trifoiul roșu este o plantă medicinală, originară din Europa, utilizată pentru tratamentul tulburărilor de menopauză și pentru a reduce riscul cancerului de sân.
Părţi folosite: partea aeriană
Compoziție: izoflavone cu afinitate mare pentru receptorii estrogenici alfa și beta, receptorul progesteronului și receptorii androgenici, biochanina A
Notă. Biochanina A, găsită în *Trifolium pratense*, nu are neapărat activitate intrinsecă estrogenică, dar poate fi convertită prin metabolizare la genisteină, care are activitate estrogenică.

Ce spune știința modernă despre trifoiul roșu
Trifoiul roșu şi izoflavonele din trifoiul roşu au următoarele activități farmacologice, evidențiate în studii științifice:

- Scade manifestările vasomotorii asociate menopauzei[58]
- Protejează împotriva osteoporozei asociată menopauzei[59]
- Previne migrarea celulelor în cancerul de sân (în prezenţa estradiolului, izoflavonele din trifoiul roşu acţionează ca antagonişti ai receptorilor estrogenici, modulând activitatea proteinelor care leagă actina (ex. moesina)[60]
- Efect hipocolesteroleminat (izoflavonele din trifoiul roşu îmbogăţită cu formononetină)[61]

Afinitatea izoflavonelor mai mare față ERbeta, comparativ cu ERalfa a fost folosită drept explicație pentru capacitatea extractelor de trifoi roșu folosite ca aditivi alimentari de a ajuta la tratarea tulburărilor de menopauză și pentru a reduce riscul de cancer mamar.
Analizele biochimice arată că acești reprezentanți ai fitoestrogenilor au multe alte acțiuni,pe lângă cea de modulator selectiv al receptorului de estrogen (selective estrogen receptor modulator - SERM). Ele

acționează ca modulatori selectivi de enzimelor implicate în metabolismul estrogenilor (selective estrogen enzyme modulators SEEM), au activitate antioxidantă și interacționează cu factori de transcripție, cum ar fi NF-kappaB. Mai mult decât atât, este dovedit că acestea au efecte protectoare cardiovasculare și contra osteoporozei. În prezent, 40-50mg de izoflavone (biochanina A, daidzeina, formononetina și genisteina) sunt recomandate ca doză zilnică.

Ce afirmă ştiinţa tradiţională despre trifoiul roșu
Activități etnofarmacologice: detoxifiant cu potență medie, dar de acțiune profundă, anti-infecțios, anticanceros, diuretic, emolient, expectorant, relaxant (nervin, antispastic și sedative), antidepresiv, anticataral, tonic moderat, anti-inflamator, tonic sexual feminin.
Indicații: 1) cancer (în special al pielii și ale aparatului genital), boli debilitante cronice; 2) tulburări ale sistemului reproducător (boala inflamatorie pelvină, fibroame, cancer de organe genitale, hipermenoree, infecții vaginale, uretrită, eroziuni genitale); 3) boli dermatologice (eczeme, psoriazis, scabie, tumori cutanate, orice afecțiune cutanată cronică, mastită de lactație); 4) tulburări cu substrat nervos (dureri de cap cauzate de stres, tensiune, spasme, convulsii, constipație pe fond anxios); 5) boli respiratorii (tuse convulsivă, tuse obositoare, bronșită, astm); 6) alte boli: boli hepato-biliare, anorexie, spondilita anchilozantă, gută, boli de rinichi
Dozare: Uz intern 1) 1g pulbere x 4 ori pe zi; 2) infuzie 1 linguriță de plante uscate în 200 ml apă x 3 ori pe zi; Uz extern 1) 200 g plantă în 1 L de apă - baie caldă la o temperatură de 37° C - pentru ameliorarea durerilor reumatice, dureri în general, piele uscată și ridată, afecțiuni inflamatorii ale pielii, 2) cataplasme și comprese- frunze proaspete zdrobite, decoct de flori, pentru tratarea tumorilor, umflăturilor, ulcerelor.

X.5.3. Rostopasca (*Chelidonium majus*, fam. Papaveraceae)
Rostopasca, numită şi iarba negilor sau iarba rândunicii, este o plantă extrem de prețuită în fitoterapia vestică și MTC, ca remediu pentru hepatită, cancer și papiloame.
Părți folosite: parte aeriană, rădăcină, latex
Compoziție: alcaloizi izoquinolinici (ex. sanguinarina, chelidonina, chelerithrina, berberina, protopina și coptisina), flavonoide, acizi fenolici, vitamina C

Ce afirmă știința modernă despre rostopască
Rostopasca a dovedit următoarele activități farmacologice:

- *anti-inflammator* via scăderea producerii de TNF-alpha, IL-6, IFN-gamma, celule B, celule T gamma delta (în splină) și creșterea proporției de celule T reglatoare CD4+CD25+, scăderea nivelului seric de IgG și IgM factor reumatoid RA factor (această activitate ar putea fi corelată cu proprietatea de curățire a Căldurii patologice și de îndepărtare a stazei de Sânge menționate în sursele tradiționale)[62]
- *excelentă activitate antimicrobiană* (antibacteriană, antiviralâ și antifungică)[62]
- *activitate imunomodulatoare* (tinctura de rostopască a ameliorat imunitatea celulară și umorală, rezistența imună nonspecifică și a favorizat reducerea numărului de recurențe la copii cu tonsilită cronică)[63]
- *gastroprotector și antiulcerogen* (via activități antisecretorii și citoprotectoare mediate de o creștere a eliberării de prostaglandină E2 și descreștere a sintezei de leukotriene)[64]
- *activitate coleretică* (crește fluxul de bilă la subiecții umani cu boli hepatice și la voluntarii sănătoși)
- *activitate hepatoprotectoare* (studii animale) (activitățile coleretică și hepatoprotectoare ale rostopascăi ar putea fi corelate cu acțiunea dezobstruantă asupra ficatului menționată în sursele tradiționale).

- *activitate anticancer* (in vitro, în studii animale și studii clinice umane). Efectul anticancer a fost atribuit următoarelor activități ale alcaloizilor prezenți în rostopască: 1) scăderea activității telomerazei; 2) moartea celulelor canceroase prin apoptoză; 3) oprirea mitozei; 4) efecte citotoxice asupra celulelor canceroase fără efecte negative asupra celulelor normale; 5) efecte radiosensibilizante asupra celulelor canceroase, dar efecte radioprotectoare asupra celulelor normale. Conform TCM, rostopasca aplică multiple lovituri simultane cancerului prin eliminarea stazei de Sânge (efect antitrombotic, anti-inflamator), eliminarea Căldurii patogene (anti-inflamator), și a fluidelor excesive (diuretic).
- *activitate analgezică și antispasmodică* folositoare în dureri abdominale difuze sau colicative în cadranul superior drept datorate dischineziei biliare
- *activitate radioprotectoare și mieloprotectoare*
- *antiosteoporotic*
- capacitate intrinsecă antioxidantă, asociată cu inducerea unor mecanisme endogene pro-oxidante (care au drept efect reducerea nivelului de glutation

level și a activității SOD în ficat), utilă în stările canceroase caracterizate de redoză

Toxicitate

Rostopasca prezintă hepatotoxicitate și fototoxicitate.

Extractele de rostopască și alcaloizii izolați au demonstrat efecte citotoxice față de diferite linii celulare, prin lezarea ADN. Au fost raportate mai multe cazuri izolate de hepatotoxicitate (de exemplu hepatită acută colestatică) indusă de rostopască, însă revenirea este completă după oprirea administrării de rostopască. Recuperarea clinică a fost rapidă și funcțiile hepatice au revenit la normal în termen de câteva luni. În Germania, în urma raporării a 40 de cazuri de leziuni hepatice induse de diferite preparate pe bază de rostopască, planta a fost interzisă pentru utilizare orală. În etnomedicina românească, există o tradiție veche a folosirii plantei, fiind foarte clar menționate dozele terapeutice sigure dpdv toxic. Extractul de plantă poate induce fenomene de fototoxicitate, conform unor studii realizate pe model animal.

Ce spune tradiția despre rostopască

Fitoterapia vestică. Rostopasca face parte din marea familie de remedii tonice amare. Virtuțile medicinale atribuite acesteia sunt următoarele dezobstruent puternic (mai ales eficient în eliminarea obstrucțiilor din ficat), analgezic, laxativ, diuretic, sudorific, expectorant, și purgativ[62]. Este utilizată în mod tradițional pentru tratarea următoarelor boli: hepatopatii, ulcer gastric, infecții ale cavității orale, dureri, erupții cutanate, tuberculoză. În uz extern, latexul de rostopască este cunoscut de mult timp ca un remediu popular împotriva negilor, ulcerațiilor indolente ale pielii, şi opacităților corneei (amestecat cu apă, ca o apă de ochi).

Medicina tradițională chineză. Rostopasca sau Bai-qu-Cai aparține clasei de plante care elimină Căldură, având de asemenea efecte de răcire și uscare.

- *Gust:* amar
- *Indicații.* Rostopasca este folosită în MTC în principal pentru tratamentul următoarelor tulburări:
    - sindrom de Căldură-Umezeală, corelat cu congestia biliară, secreții galbene, infecții (Obs. În MTC, Căldură și infecțiile sunt asociate).
    - sindrom de Stază de Sânge, pentru a calma durerea cauzată de staza de Sânge (dureri abdominale nemigratoare, dureri la nivelul tubului digestiv, crampe după masă, dureri menstruale, etc)
    - edeme, ascită- pentru a promova diureza
    - icter
    - tuse

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL X

[1] D. Hanahan, Lancet 383 (2015) 558–563.
[2] J.A. Kyte, Tidsskr. Nor. Laegeforen. 133 (2013) 1907.
[3] E. Hem, Tidsskr. Nor. Laegeforen. 134 (2014) 2123.
[4] P.C.G. Rida, G. Cantuaria, M.D. Reid, O. Kucuk, R. Aneja, Cancer Metastasis Rev. (2015).
[5] M. Arnold, H.E. Karim-Kos, J.W. Coebergh, G. Byrnes, A. Antilla, J. Ferlay, A.G. Renehan, D. Forman, I. Soerjomataram, Eur. J. Cancer 51 (2015) 1164–1187.
[6] H.K. Weir, T.D. Thompson, A. Soman, B. Moller, S. Leadbetter, Cancer 121 (2015) 1827–1837.
[7] D. Huang, T. Li, X. Li, L. Zhang, L. Sun, X. He, X. Zhong, D. Jia, L. Song, G.L. Semenza, P. Gao, H. Zhang, Cell Rep. 8 (2014) 1930–1942.
[8] C.-C. Yeh, M.-F. Hou, S.-H. Wu, S.-M. Tsai, S.-K. Lin, L.A. Hou, H. Ma, L.-Y. Tsai, Cell Biochem. Funct. 24 (2006) 555–559.
[9] I.F. Robey, B.K. Baggett, N.D. Kirkpatrick, D.J. Roe, J. Dosescu, B.F. Sloane, A.I. Hashim, D.L. Morse, N. Raghunand, R.A. Gatenby, R.J. Gillies, Cancer Res. 69 (2009) 2260–2268.
[10] I.M. Lahart, G.S. Metsios, A.M. Nevill, A.R. Carmichael, Acta Oncol. 54 (2015) 635–654.
[11] R.J. Klement, U. Kammerer, Nutr. Metab. (Lond). 8 (2011) 75.
[12] M. Valko, M. Izakovic, M. Mazur, C.J. Rhodes, J. Telser, Mol. Cell. Biochem. 266 (2004) 37–56.
[13] V.I. Sayin, M.X. Ibrahim, E. Larsson, J.A. Nilsson, P. Lindahl, M.O. Bergo, Sci. Transl. Med. 6 (2014) 221ra15.
[14] S. OHNO, Y. OHNO, N. SUZUKI, G.-I. SOMA, M. INOUE, Anticancer Res. 29 (2009) 809–815.
[15] Q. Chen, K. Polireddy, P. Chen, R. Dong, Can. J. Physiol. Pharmacol. (2015) 1–9.
[16] J.G. Ionescu, J. Novotny, V. Stejskal, A. Latsch, E. Blaurock-Busch, M. Eisenmann-Klein, Neuro Endocrinol. Lett. 27 Suppl 1 (2006) 36–39.
[17] H. Wang, K. Song, Z. Chen, Y. Yu, PLoS One 8 (2013) e73126.
[18] E.A. Korobkova, Chem. Res. Toxicol. 28 (2015) 1359–1390.
[19] L. Schwingshackl, G. Hoffmann, Int. J. Cancer 135 (2014) 1884–1897.
[20] R.J. Klement, Oncologist 18 (2013) 1056.
[21] L.R. Derogatis, M.D. Abeloff, N. Melisaratos, JAMA 242 (1979) 1504–1508.
[22] S. Greer, Psychol. Med. 21 (1991) 43–49.
[23] T. Hayashi, S. Tsujii, T. Iburi, T. Tamanaha, K. Yamagami, R. Ishibashi, M. Hori, S. Sakamoto, H. Ishii, K. Murakami, Biomed. Res. 28 (2007) 281–285.
[24] K. Takayanagi, T. Shimura, K. Iwabuchi, H. Fujiwara, J. Ohnishi, K. Ishii, K. Murakami, Jpn. Hosp. (2012) 57–61.
[25] Y. Sakai, K. Takayanagi, M. Ohno, R. Inose, H. Fujiwara, Jpn. Hosp. (2013) 53–59.
[26] S. Noji, K. Takayanagi, Jpn. Hosp. (2010) 59–64.
[27] D. Spiegel, J.R. Bloom, H.C. Kraemer, E. Gottheil, Lancet (London, England) 2 (1989) 888–891.
[28] S.H. Kim, Y.H. Kim, H.J. Kim, Evid. Based. Complement. Alternat. Med. 2015 (2015) 864739.
[29] C. Malina, S. Frigo, C. Mathelin, Gynecol. Obstet. Fertil. 41 (2013) 105–109.
[30] H. Zhao, J.-Y. Yin, W.-S. Yang, Q. Qin, T.-T. Li, Y. Shi, Q. Deng, S. Wei, L. Liu, X. Wang, S.-F. Nie, Asian Pac. J. Cancer Prev. 14 (2013) 7509–7515.
[31] S.A. Chung, T.K. Wolf, C.M. Shapiro, J. Womens. Health (Larchmt). 18 (2009) 965–977.
[32] Y. Cho, S.-H. Ryu, B.R. Lee, K.H. Kim, E. Lee, J. Choi, Chronobiol. Int. (2015) 1–17.
[33] J. Antonelli, S.J. Freedland, L.W. Jones, Prostate Cancer Prostatic Dis. 12 (2009) 110–115.
[34] K.G. McGrath, Eur. J. Cancer Prev. 12 (2003) 479–485.
[35] P.D. Darbre, F. Mannello, C. Exley, J. Inorg. Biochem. 128 (2013) 257–261.

[36] P.D. Darbre, P.W. Harvey, J. Appl. Toxicol. 34 (2014) 925–938.
[37] C.M. Velicer, S.R. Heckbert, J.W. Lampe, J.D. Potter, C.A. Robertson, S.H. Taplin, JAMA 291 (2004) 827–835.
[38] A. Levis, N. Minicuci, P. Ricci, V. Gennaro, S. Garbisa, Environ. Heal. 10 (2011) 59.
[39] S. Dall'Acqua, Curr. Top. Med. Chem. 14 (2014) 2272–85.
[40] N. Singh, M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Into the Ancient Ayurveda, 11.N. Singh and M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2010.
[41] R. Kaur, G. Kaur, R.K. Gill, R. Soni, J. Bariwal, Eur. J. Med. Chem. 87 (2014) 89–124.
[42] S.C. Gupta, S. Patchva, B.B. Aggarwal, AAPS J. 15 (2013) 195–218.
[43] L. Zhang, X. Cheng, Y. Gao, J. Bao, H. Guan, R. Lu, H. Yu, Q. Xu, Y. Sun, Food Funct. (2015).
[44] V. Sharma, A.K. Jha, A. Kumar, A. Bhatnagar, G. Narayan, J. Kaur, Folia Biol. (Praha). 61 (2015) 81–9.
[45] R.P. Sahu, S. Batra, S.K. Srivastava, Br. J. Cancer 100 (2009) 1425–33.
[46] A.A. Farooqi, S.-J. Wu, Y.-T. Chang, J.-Y. Tang, K.-T. Li, M. Ismail, C.-C. Liaw, R.-N. Li, H.-W. Chang, Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 63 (2015) 357–366.
[47] F.-J. Zhang, H.-S. Zhang, Y. Liu, Y.-H. Huang, Life Sci. 134 (2015) 49–55.
[48] B.B. Aggarwal, W. Yuan, S. Li, S.C. Gupta, Mol. Nutr. Food Res. 57 (2013) 1529–1542.
[49] D.N. Dai, T.D. Thang, I.A. Ogunwande, O.A. Lawal, Nat. Prod. Res. (2015) 1–5.
[50] N.O. Dos Santos, B. Mariane, J.H.G. Lago, P. Sartorelli, W. Rosa, M.G. Soares, A.M. da Silva, H. Lorenzi, M.A. Vallim, R.C. Pascon, Molecules 20 (2015) 8440–52.
[51] G.-N. Zhang, C.R. Ashby, Y.-K. Zhang, Z.-S. Chen, H. Guo, Chin. J. Cancer 34 (2015) 45.
[52] G. Velasco, C. Sánchez, M. Guzmán, Handb. Exp. Pharmacol. 231 (2015) 449–72.
[53] G. Velasco, S. Hernández-Tiedra, D. Dávila, M. Lorente, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 64 (2015) 259–66.
[54] C.M. Tsang, K.C.P. Cheung, Y.C. Cheung, K. Man, V.W.-Y. Lui, S.W. Tsao, Y. Feng, Biochim. Biophys. Acta 1852 (2015) 541–551.
[55] W.H. Lewis, M.P.F. Elvin-Lewis, Medical Botany: Plants Affecting Human Health, Wiley; 2 edition, 2003.
[56] M.S. Vidyasagar, A.S. Ramanujam, D.J. Fernandes, K. Koteshwar Rao, G.K. Jadhav, C.S. Hospet, T. Seetharamaiah, S. Vidyasagar, K. Subramanyam, Acta Oncol. 38 (1999) 1017–1020.
[57] S. Nammi, M.K. Boini, S.D. Lodagala, R.B.S. Behara, BMC Complement. Altern. Med. 3 (2003) 4.
[58] A.E. Lethaby, J. Brown, J. Marjoribanks, F. Kronenberg, H. Roberts, J. Eden, Cochrane Database Syst. Rev. (2007) CD001395.
[59] S.E. Geller, L. Studee, Climacteric 9 (2006) 245–263.
[60] P. Mannella, V. Tosi, E. Russo, S. Zullino, F. Pancetti, S. Gompal, K. Polak, A.R. Genazzani, A.D. Genazzani, T. Simoncini, Gynecol. Endocrinol. 28 (2012) 29–33.
[61] P.B. Clifton-Bligh, M.-L. Nery, R.J. Clifton-Bligh, S. Visvalingam, G.R. Fulcher, K. Byth, R. Baber, Eur. J. Clin. Nutr. 69 (2015) 134–142.
[62] M. Gilca, L. Gaman, E. Panait, I. Stoian, V. Atanasiu, Forsch. Komplementarmed. 17 (2010) 241–248.
[63] N.M. Khmel'nitskaia, K. V Vorob'ev, L.L. Kliachko, E.S. Ankhimova, V.A. Kosenko, E. V Tyrnova, G.S. Mal'tseva, E.A. Medvedev, Vestn. Otorinolaringol. (1998) 39–42.
[64] M.T. Khayyal, M.A. el-Ghazaly, S.A. Kenawy, M. Seif-el-Nasr, L.G. Mahran, Y.A. Kafafi, S.N. Okpanyi, Arzneimittelforschung. 51 (2001) 545–553.

CAPITOLUL XI
PLANTE MEDICINALE CU POTENŢIAL ANTIAGEING, REGENERATIV ŞI DERMATOCOSMETIC

NOŢIUNI CHEIE

Ce este îmbătrânirea? Teoria oxidativă a senescenţei. Medicina anti-aging (concept modern) versus rasayana (concept tradiţional). Terapia rasayana trebuie precedată de detoxifiere. Plante medicinale cu potential antiageing, regenerative sau rasayana. Plante medicinale şi fitocompuşi care stimulează celulele stem. Plante medicinale şi fitocompuşi cu potenţial dermatocosmetic.

XI.1. Ce este îmbătrânirea?

Îmbătrânirea este un proces extrem de complex, multifactorial, de deteriorare progresivă a tuturor proceselor biologice care au loc în interiorul organismului, care are loc după maturitate și care conduce la invaliditate sau deces. O perspectivă mai largă include în acest concept perioada de la începutul vieții (fertilizare) până la moarte, subînţelegându-se, astfel, că suntem expuşi îmbătrânirii încă de la începutul vieţii intrauterine!

O definiție mai recentă identifică îmbătrânirea cu incapacitatea organismului de a răspunde la stres și de a menține homeostazia organismului atunci când îi este administrat un stimul perturbator, şi care se asociază cu o diminuare a capacităţii organismului de a supraviețui[1].

XI.2. Teoria oxidativă a senescenţei

Există în gerontologie, două tipuri principale de teorii ale îmbătrânirii: teorii ale îmbătrânirii „accidentale" şi teorii ale îmbătrânirii „programate". Îmbătrânirea „accidentală" este produsă de "erori", reprezentate de mecanisme aleatoare, dăunătoare, care induc deteriorarea progresivă la diferite niveluri. Îmbătrânirea „programată" este indusă de ceasuri biologice dependente genetic. Cele două teorii au o trăsătură comună care le unifică: prezenţa leziunilor oxidative induse de radicalii liberi. Este unanim recunoscut în prezent rolul agenţilor oxidanţi în patogeneza bolilor degenerative sporadice, asociate înaintării în vârstă (ex. boala Alzheimer, ateroscleroza, diabetul, etc), precum și în cea a bolillor degenerative genetice (ex. sindroame progeroide). Speciile reactive derivate din oxigen au, pe

lângă rolul direct distructiv, pe acela de molecule de semnalizare în programul de senescenţă. Spre exemplu, se cunoaşte faptul că uzura şi scurtarea telomerelor, situate la capătul cromozomilor, este un mecanism implicat în senescenţa celulară. Agenţii oxidanţi au capacitatea de induce pe diferite căi de semnalizare celulară scurtarea telomerelor și astfel declanșarea unei senescente accelerate.
Modificările oxidative asociate îmbătrânirii sunt mai proeminente în celulele non-proliferative, cum ar fi neuronii şi cardiomiocitele, deoarece în această situaţie lipsește efectul de „diluare" a structurilor deteriorate prin diviziunea şi reînnoirea celulară.
Prin urmare, stresul oxidativ este nu numai un marker important al senescenţei, ci şi un factor cauzal în lanţul patogen. Prin modularea nivelului de stres oxidativ s-ar putea controla într-un anumit grad ritmul îmbătrânirii. Stresul oxidativ asociat înaintării în vârstă este generat printr-o triadă de mecanisme, care interferă şi se potenţează reciproc într-un mod nefast: 1. creşterea producţiei de radicali liberi, 2. scăderea nivelului de antioxidanţi endogeni, 3. afectarea mecanismelor reparatoare ale leziunilor oxidative.

Cauzele generatoare ale stresului oxidativ asociat îmbătrânirii

1. creșterea producției de radicali liberi
   - disfuncţii mitocondriale induse de diferiţi agenţi stresori (acumulare de metale grele)
   - reacţia NADPH-oxidazei (activă în procesele inflamatorii)
   - reacţia Fenton (favorizată de acumularea de metale grele, potenţiali catalizatori)
   - reacţia xantin-oxidazei (activată în procesele de ischemie – reperfuzie)
   - reacţiile catalizate de enzimele de detoxifiere de fază I (sistemul cit P450)- supraexprimate când organismul este supraîncărcat cu xenobiotice (ex. pesticide, poluanţi, medicamente de sinteză)
   - explozia respiratorie a fagocitelor (extrem de activă în procesele inflamatorii, infecţii)
2. scăderea nivelulului de antioxidanți endogeni
   - antioxidanti enzimatici (catalaza CAT, superoxiddismutaza SOD, glutationperoxidaza GPx),
   - antioxidanţi non-enzimatici (glutationul GSH)
3. afectarea mecanismelor de reparare a leziunilor oxidative
   - activitate scăzută a enzimelor regeneratoare a grupărilor –SH: glutationreductaza GR, tioredoxin reductaza (TRA) şi metionin sulfoxid reductaza (MSRA)
   - activarea insuficientă a celulelor stem

XI.3. Medicina anti-aging (concept modern) versus rasayana (concept tradiţional)

Strategiile anti-îmbătrânire ştiinţifice moderne au drept scop central întârzierea deteriorării şi pierderii funcţiilor fiziologice prin modularea activităţii antioxidanţilor şi oxidanţilor din organism.

Acestea se pot clasifica în următoarele categorii:

(I) intervenţii nutriţionale şi farmacologice de epurare a radicalilor liberi (terapie antioxidantă);

(II) intervenţii bazate pe principiul hormesisului (restrictie calorică, post alimentar, pro-oxidanţi).

Pe de altă parte, medicina regenerativă ayurvedică, numită *Rasayana* prevede, de asemenea anumite măsuri dietetice, fitoterapeutice sau de altă natură, care sunt în măsură să oprească şi chiar să reverseze procesul de îmbătrânire. Potrivit textelor tradiţionale Ayurveda, inversarea procesului de îmbătrânire este posibilă dacă terapia Rasayana este aplicată înainte de o vârstă critică (această vârstă depinde de tipul organului implicat în procesul de îmbătrânire). Cu alte cuvinte, terapia Rasayana, spre deosebire de terapia anti-ageing, care prevede doar stoparea sau contracararea alterărilor asociate îmbătrânirii, implică şi reversarea leziunilor respective, fiind o terapie regenerativă[2].

Sarangadhara Samhita (text tradiţional de Ayurveda, datând cu aproximaţie în jurul anului 1300AD) descrie îmbătrânirea ca un proces de pierderea succesivă a unor calităţi biologice specifice în diferite decade de viaţă, şi sugerează de asemenea diverse plante *rasayana* care ar putea compensa aceste pierderi (de exemplu, Triphala administrată în deceniul 6 al vieţii previne pierderea vederii; ashwagandha administrată în deceniul 7 al vieţii previne pierderea virilităţii, etc.).

XI.3.1. Terapia rasayana trebuie precedată de detoxifiere

Conform tratatului antic *Ashtanga Samgraha*, definiţia *Rasayana* este următoarea: *„metoda de obţinere a beneficiilor stării de excelenţă a lui rasa (plasmă) şi a alor dhatu-uri (tesuturi)*". (Ashtanga Samgraha Cap. 49: 2). Cu alte cuvinte *rasayana* se adresează aspectelor structurale şi funcţionale ale diferiţilor constituenţi corporali.

Un alt fragment dintr-un text tradiţional referitor la terapia reîntineritoare afirmă: *„Rasayana administrată fără purificarea organismul nu ajută, la fel cum o cârpă murdară nu străluceşte dacă o colorăm.*" (Ashtanga Samgraha CH 49: 4). În termenii limbajului ştiinţific modern, purificarea organismului ar însemna, printre altele, eliminarea xenobioticelor din organism (ex. metale grele, poluanţi, pesticide, ingrediente artificale din cosmetice, orice compuşi chimici de sinteză). Aceasta ar reduce stresul oxidativ (metalele grele nu ar mai cataliza reacţii producătoare de agenţi oxidanţi, pesticidele şi poluanţii nu ar mai activa excesiv enzimele de detoxifiere de fază I, xenobioticele nu ar mai întreţine un proces

inflamator cronic în organism, etc). Atâta timp cât această detoxifiere, şi implicit reducere a stresului oxidativ, nu se realizează, atingerea scopului terapeutic de regenerare sau reîntinerire este o utopie.

Modalităţi simple de detoxifiere blândă folosite în etnomedicină
Câteva modalităţi simple de detoxifiere blândă sunt:

- restricţia calorică
- repausul alimentar total pe termen scurt (24-72 ore) urmat de o dietă uşoară (ex. dieta mediteraneană)
- procedee care induc sudoraţia (exerciţiul fizic, sauna)
- administrarea unor plante detoxifiante
- întărirea funcţiilor ficatului (ex. plante tonice hepatice)
- asigurarea unui flux biliar normal (ex. plante coleretice-colagoge)
- asigurarea eliminării produșilro reziduali din oragnims, ex. asigurarea unui tranzit intestinal normal şi eventual accelarat (ex. laxaţie) acolo unde este cazul.

XI.4. Plante medicinale cu potenţial anti-ageing şi/sau regenerativ (*rasayana)*

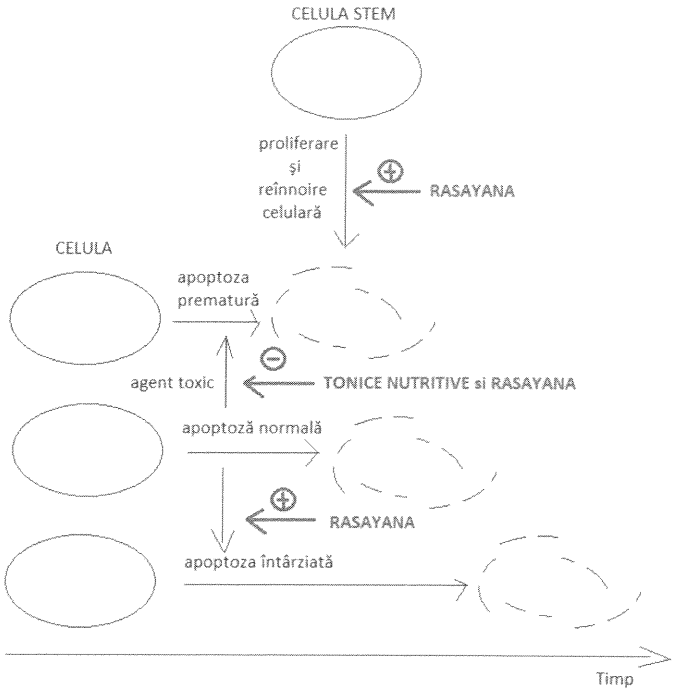
Plantele medicinale *rasayana* (tonicele regenerative sau reîntineritoare) se caracterizează prin trei trăsături (una comună cu tonicele nutritive şi două specifice):

1) au capacitatea de **a proteja** integritatea anatomo-funcţională a ţesuturilor prin multiple mecanisme:
    a. optimizarea nutriţiei tisulare
    b. activitate citoprotectoare (previn moartea celulară prematură, previn necroza)
    c. activitate antioxidantă (au activitate antioxidantă intrinsecă, sau induc mecanisme endogene antioxidante)

(Această caracteristică este în general **comună tuturor plantelor tonice**)

2) au capacitatea de **a prelungi peste durata normală supravieţuirea celulelor,** fără a creşte riscul oncogen (ex.via activarea mecanismelor anti-apoptotice şi inhibarea mecanismelor pro-apoptotice, întârzie senescenţa celulară, scade turnover-ul celular);
   Această caracteristică este **specifică plantelor *rasayana.***
3) au capacitatea de a **regenera, de a repara/reface** integritatea anatomo-funcţională a ţesuturilor degenerate prin activarea mecanismelor regenerative (ex. activarea celulelor stem, şi stimularea proliferării şi diferenţierii lor prin inducerea unor mecanisme mediate de cytokine, factori de creştere, etc);
   Această caracteristică este **specifică plantelor *rasayana***.

Fig.XI.1. Comparaţie tonice nutritive versus tonice reîntineritoare



Unii fitocompuşi extraşi din plante cunoscute traditional ca fiind tonice regenerative (*rasayana*) au manifestat toate aceste trei proprietăţi în studii de laborator.

Spre exemplu curcumina din turmeric (*Curcuma longa*) a demonstrat:

1) capacitatea de a proteja integritatea anatomo-funcţională a ţesuturilor
   a. activitate antioxidantă, ex. creşte expresia genei pentru superoxid dismutază şi scade peroxidarea lipidică la Drosofila melanogaster[3], activitate antiinflamatorie prin scăderea producerii de citokine proinflamatorii (inhibă ciclooxigenaza și lipooxigenaza)
2) capacitatea de a prelungi timpul de supravieţuire al celulelor
   a. creşte timpul de supravieţuire la *Drosofila melanogaster*[3]
3) capacitatea de a regenera, de a reface integritatea anatomo-funcţională a ţesuturilor degenerate
   a. stimulează neurogeneza la nivelul hipocampului (stimulează proliferarea celulelor progenitoare neurale multi-potente)[4], sinergism cu terapia cu cellule stem la subiecţii cu leziuni de coloană vertebrală[5]
   b. creşte plasticitatea şi repararea neuronală[4]

Tabel XI.1. Exemple de plante tonice reîntineritoare/regenerative şi mecanismele angrenate (evidenţiate în studii ştiinţifice) (Legendă: A- studii animale, U- studii umane, V- in vitro) (preluat şi modificat dupa Singh şi Gîlcă)[6]

Planta medicinală	Citoprotecţie (organ/agent toxic, stress, boală)	Prelungire viaţa celulară Regenerare tisulară
Amalaki (*Emblica officinalis*)	ficat /CCl_4 (A), pancreas/pancreatita acută (A), stomac/indometacin(A) Plasma-in uremic patients(U)	creşte durata de supravieţuire şi rezistenţa la înfometare la *Drosophila melanogaster*[7]
Gingko biloba	Endoteliu/stres oxidativ indus de hiperglicemie[8], fum de ţigară[9]	Creşte proliferarea celulelor stem neurale[10]
Ginseng (Panax ginseng)	Neuroprotector (prin mecanism antiinflamator, antioxidant- activează factorul transcriptional Nrf2)[11]	Creşte diferenţierea celulelor stem în cardiomiocite[12]
Ashwagandha (*Withania somnifera*)	Spermă/amel. calitatea spermei la bărbaţi infertili (U), stomac/stres cronic (A), sistem imun/stres cronic SN/ b. Parkinson (A)	Favorizează plasticitatea neuronală, creşterea dendritelor şi axonului[13], diferenţierea celulară[14]
Obligeană (*Acorus calamus*)	SN/paralizie indusă de acrilamidă, rinichi/NiCl2 (A), SN/b. Parkinson	Favorizează diferenţierea adipocitelor[15]
Brahmi (*Centella asiatica*)	Stomac, duoden/ etanol, aspirină, stres hipocaloric/creşte GP mucoasei şi integritatea celulelor epiteliului (A) SN/ stress indus de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridină în substantia nigra(A)	Grăbeşte re-epitelizarea rănilor prin creşterea vitezei de migrare a celulelor epiteliale[16]
Shatavari (*Asparagus racemosus*)	Ficat/creşte apărarea antioxidantă hepatica în hipercolesterolemie (A), previne leziunile hepatice induse de izoniazidă[17]	Stomac, duoden- creşte viaţa celulelor mucoasei în ulcer gastric acut indus de frig, ligatură pilorică, asprirină (A)[18]
Guduchi (Tinospora *cordifolia*)	Ficat/previne lez. induse de antituberculostatice, plumb (A)[19], SN- scade stresul oxidativ (V), plamâni, rinichi, SNC- ef. modulator pe enz. antioxidante (A)	Favorizează osteogeneza[20], diferenţierea celulară (potenţial beneficiu in glioblastom, neuroblastom)[21], ef.proliferativ pe splenocite, timocite[22]
Turmeric *(Curcuma longa)* şi alte *Curcuma spp*	Ficat/previne hepatotoxicitate CCl4 Inimă/protejează mitocondriile împotriva stresului oxidativ indus de anoxie-reoxigenare[23]	Favorizează neurogeneza (proliferarea celulelor progenitoare neurale şi diferenţierea neuroblaştilor)[24], osteogeneza[25]

Tabel XI.2. Exemple de formule polibotanice tonice reîntineritoare (*rasayana*) şi mecanismele angrenate (evidenţiate în studii ştiinţifice) (Legendă: A-studii animale, U- studii umane)[6]

Formula polibotanică	Citoprotecție (organ/agent toxic, stress, boală)	Prelungire viaţa celulară Regenerare tisulară
Brahma rasayana	Previne nefrotoxicitatea indusă de cis-platin (A)[26], scade peroxidare lipidică în cancer după radioterapie (U)[27]	Refacerea rapidă a măduvei osoase hematogene după radioterapie (H)[28] prin creşterea sintezei de cytokine: INF-gamma, IL-2, GM-CSF factor (A)[29] Creşte nr. spermatozoizi[30]
Triphala	Previne leziuni intestinale induse de methotrexat (A)[31]	Creşte rata de supravieţuire în condiţiile iradierii (A)[32], măduvă osoasă hematogenă, tub digestiv, splenocite- protecţie împotriva morţii celulare indusă de radiaţie (A), grăbeşte vindecarea rănilor[33]
Dhanwantram kashaya	-	Întârzie senescenţa celulelor stem (creşte proliferarea celulelor stem şi scade turnoverul celular)[34]

XI.5. Plante medicinale cu potențial dermatocosmetic

Santal roșu (*Pterocarpus santolinum*, fam.Fabaceae)
Lemnul de santal roșu este un remediu vegetal indian de renume cu proprietăți anti-inflamatorii și depurative sangvine. Este utilizat în Ayurveda pentru ameliorarea diferitelor afecțiuni ale pielii (în special cele asociate cu inflamația) și promovarea vindecării rănilor, dar și pentru tratamentul bolilor de ochi, și al hemoragiilor. *Pterocarpus santalinus* este listat ca o specie pe cale de dispariție de către Uniunea Internațională pentru Conservarea Naturii.
Constituenți chimici activi: lignani (savinin și calocedrin), acidul salicilic, acidul p-hidroxibenzoic
Mecanisme de acțiune: Lemnul de santal roșu reduce inflamația prin mecanism similar cu cel al aspirinei (inhibarea ciclooxigenazei), inhibarea producerii de TNF-α și a proliferării celulelor T (lignan)[35]. Are, de asemenea, activități antialergice, antibacteriene, antivirale, și anticancer[6].

Turmeric (*Curcuma longa*, fam. Zingiberaceae)
Turmericul este utilizat pe scară largă în India, ca aromatizant și colorant alimentar, culoarea galben fiindu-i conferită de un pigment polifenolic, curcumina, fitocompusul activ major din plantă. Este utilizat tradițional pentru îmbunătățirea

tenului, precum și pentru tratamentul plăgilor, vânătăilor, și diverselorboli cutanate[6].
Constituenți chimici activi: curcumina, alte curcuminoide
Mecanisme de acțiune. Beneficiile dermatologice ale turmericului se bazează multiplele sale efecte: anti-inflamator, imunomodulator, antibacterian, antifungic, antiviral. Curcumina și/sau curcuminoidele suprimă, de asemenea, cancerogeneza pielii[36], protejează celulele epidermice de stresul oxidativ[37]. Este interesant de observat că într-unul dintre studii turmericul a avut o eficiență mai mare decât curcumina[38], probabil din cauza primului nivelde sinergie (sinergia fitocomplexului). Biodisponibilitatea orală a turmericului, care este cunoscut a fi scăzută, poate fi îmbunătățită prin adios de piperină, piper negru, pippali sau Trikatu.

Alte plante renumite pentru potențialul lor dermatocosmetic sau dermatocurativ sunt:

- plante europene:
  - pentru ten uscat: gălbenele (*Calendula officinalis*)-flori, mușețel (*Chamomila matricaria*)- flori, nalbă mare (*Althea officinalis*)-rădăcină, pătlagină (*Plantaginis* spp), lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra*)-rădăcină,
  - pentru ten gras: nuc (*Juglans regia*)-frunze, salvie (Salvia officinalis)-frunze, brusture (*Arctium lappa*)-rădăcină, hamei (*Humulus lupus*)-conuri
  - pentru tenure iritate, sensibile: gălbenele (*Calendula officinalis*)-flori, mușețel (*Matricaria chamomilla*)- flori, păpădie (*Taraxacum officinalis*)-parte aeriană
  - pentru detoxifierea pielii: brusture (*Arctium lappa*)-rădăcină, trei frați pătați (*Viola tricolor*)-parte aeriană, rostopasca (*Chelidonium majus*)-parte aeriană
- plante indiene: neem (*Azadirachta indica*), manjistha (*Rubia cordifolia*), turmeric (*Curcuma longa*)
- plante chinezești: rodhiola (*Rodhiola rosea*)

XI.6. Materia medica

XI.6.1. Cătina albă (*Hippophae rhamnoides*, fam. Elaeagnaceae)

Cătina albă, numită şi „ginsengul românesc", este o plantă medicinală cu adevărat miraculoasă, folosită în scop terapeutic pe aceste meleaguri încă din vremea dacilor.

Părţi folosite: fructe
Compoziţie: foarte bogată în vitamina C, alte vitamine (E,K,P, B2,B6,B9), carotenoide (beta caroten, xanthophila), macro- şi microminerale, acizi graşi polinesaturaţi (acid linoleic, acid α-linolenic), uleiuri volatile, flavonoide, pectine, taninuri, aminoacizi, enzime, fitosteroli

Ce spune ştiinţa modernă despre cătina albă
Cătina excelează prin potenţialul ei antioxidant, vitaminizant, citoprotector şi reparator tisular fiind o bună alegere pentru o terapie antiageing sau regenerativă. Acţiunile farmacologice ale cătinei evidenţiate în studii umane sunt:

- stimulant digestiv: crește nivelul de leptină si neuropeptid Y (doi factori reglatori ai apetitului), crește golirea gastrică și funcțiile digestive gastro-intestinale, favorizează creșterea și dezvoltarea la copiii cu dispepsie funcţională[39]
- ameliorarea funcţiei de barieră a pielii (aplicaţii externe cu ulei de cătină)[40], accelerează re-epitelizarea în arsuri[41]
- regenerant tisular şi imunomodulator- ameliorarea tabloului clinic (edem, anorexie, oligurie) şi paraclinic (scăderea proteinuriei, scăderea citokinelor inflamatorii) la subiecţii cu sindrom nefrotic după 3 luni de tratament[42]
- stabilizează peakul hiperglicemic şi insulinic postprandial[43]
- ameliorare clinică la subiecţii cu ochi uscaţi[44]
- ameliorează tabloul seric şi markerii de fribroză la pacienţii cu ciroză hepatică (transaminase, colagen III, IV, acizi biliari totali, etc)[45]
- potențial cardioprotector și anti-aterogen: scade susceptibilitatea LDL la oxidare şi creşte HDL-colesterolul[46]

Ce spune ştiinţa tradiţională despre cătina albă
Conform medicinei tradiţionale, cătina este emolientă, depurativă, antiinflamatoare, cicatrizantă. Este indicată în afecţiuni hepatice, oculare, anemie, anorexie (se poate folosi şi la copii), răceli, viroze respiratorii, pojar, afecţiuni gastroduodenale, urticarii, eczeme, surmenaj, ulcer gastric, ateroscleroză.

Dozare. Cătina se poate administra sub mai multe forme: *Uz intern* 1) fructe proaspete, 1 lingură de 3 ori pe zi înainte de mese; 2) infuzie sau macerat 1 lingură fructe zdrobite la 250 ml apă x 2 ori pe zi; 3) ulei de cătină, 10-20 picături de 3 ori pe zi cu miere; 4) tinctură de cătină, 1 linguriţă de 3 ori pe zi; 5) cătină în miere (un borcan se umple trei sferturi cu fructe de cătină întregi sau zdrobite, apoi restul se completează cu miere de albine- se păstrează la rece), 1 lingură x 3 ori pe zi; 6) pulbere de cătină uscată, 1g x 4 ori pe zi. *Uz extern*: uleiul de cătină încorporat în crème- pentru tratarea arsurilor, degerăturilor, radioprotecţie

XI.6.2. Neem (*Azadirachta indica*, fam. Meliaceae)

Neem-ul este cunoscut de milenii drept un „antibiotic" pe bază de plante. În același timp este una dintre cele mai puternice plante cu acțiune detoxifiantă și purificatoare a sângelui din Ayurveda. Valoarea excepțională a arborelui de neem a fost lăudată, de asemenea, de către Academia Națională de Științe din SUA, care a publicat un raport în 1992 intitulat „Neem - un copac pentru rezolvarea problemelor globale"[47].

Părți utilizate: frunze, semințe, scoarță

Compoziție: nimbidin (un compus amar aparținând izoprenoidelor), acid galic, epicatechina, catechine, și polizaharide (acești compuși au prezentat activități semnificative antiinflamatoare și antipiretice), fluorură (efect anticariog).

Ce afirmă ştiinţa modernă despre neem

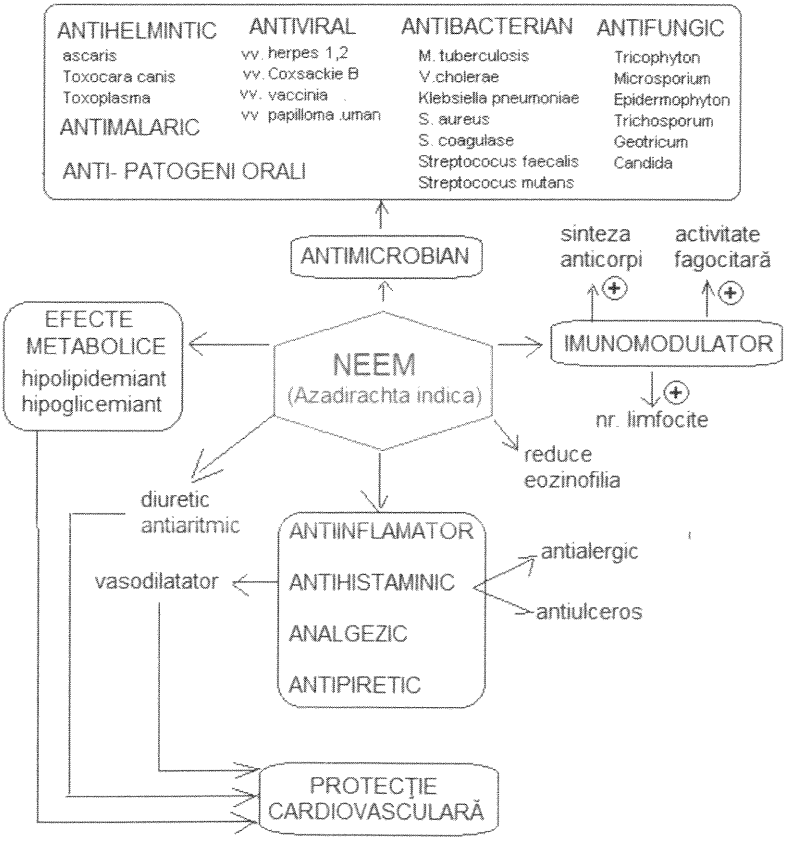
Pe scurt, această plantă indiană are activităţi puternice imunomodulatoare, antifungice, antivirale, antibacteriane (vezi Fig.IX.2).

Neem are următoarele acţiuni evidenţiate în diferite studii[6]:

- antipsoriasis (extractul de neem p.o. accelerează efectul aplicaţiilor topice)[48], anti-eczematos (eficienţă clinică)
- activitate antimicrobiană (pulberea de frunze de neem eficientă în infecţii urinare recidivante, infecţii cutanate şi alte tipuri de infecţii chiar rezistente la terapia antibiotică[6], uleiul de neem eficient în studii clinice în vaginoza bacteriană)[49]
- activitate anti-fungică
- activitate anti-scabie[50], anti-Tinea, antihelmintică (anti-ascaris)
- acţiune de vindecare a rănilor (ex. arsuri epitelizate după 4 săptămâni)[51]
- activitate anti-inflamatorie şi antipiretică (extractul de neem e mai eficient în reducerea inflamaţiei decât hidrocortizonul)[52]
- activitate imunomodulatoare
- activitate anti-alergică (efectul antihistaminic al nimbidinei *in vitro*)
- activitate hepatoprotectoare[53]
- activitate anti-cancer (*in vitro*)
- activitate hipolipidemiantă, efect antihiperglicemant (reduce semnificativ necesarul de insulină[54], posibil via blocarea acţiunii inhibitorii a serotoninei asupra secreţiei de insulină mediate de glucoză[55]).
- efect antinociceptiv prin mecanism opioidergic, dar şi non-opioidergic[56]

- efect hipotensiv via vasodilatare (indusă de nimbidină) şi diureză[57]
- activitate anti-aritmică şi bradicardică[57]
- scoarţă de neem: activitate potentă anti-ulceroasă şi gastroprotectoare prin mai multe mecanisme: reducerea secreţiei gastrice de HCl şi pepsină, activitate anti-inflamatorie, inhibarea H^+K^+ATPazei şi epurarea radicalilor hidroxil[58,59]
- protector împotriva bolilor periodontice (carii, placă, patogeni din cavitatea bucală (ex. Fusobacterium, Bacteroides, Candida)[60], ca apă de gură este la fel de eficient, dar cu mai puţine reacţii adverse decât clorhexidina[61]
- reduce numărul de eozinofile (100 mg nimbidină p.o. x 3ori zilnic, 10 zile, la subiecţii cu eozinofilie tropicală, determină o reducere de 25% a numărului total de eozinofile cu o ameliorare marcată a simptomelor[62]

Fig. XI.2. Activităţile farmacologice ale neem-ului (evidenţiate ştiinţific)[6]



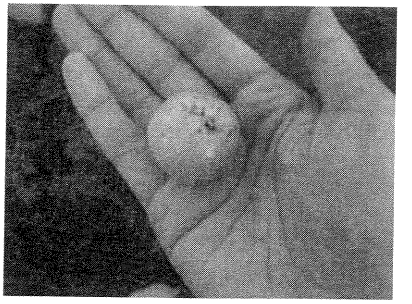
Dozaj. Uz intern. 1) Frunze pulbere. 0.5-1g x 2 zilnic (dacă este uz prelungit, maxim 1g pe zi). Unii autori pretind că pe termen lung (0.5g pulbere x 2 pe zi) produce ameliorări dramatice în cazurile de infecţii fungice cronice ale pielii şi unghiilor, de asemenea în acnee, furuncule, psoriazis, eczemă, şi alte tipuri de boli infecţioase. 2) *Ulei de neem.* 100 mg ulei de 2 ori pe zi pentru 34 zile a vindecat complet ulcere cutanate cronice cu profunzimi de până la 1 cm[49]. *Uz extern.*1) pasta de neem şi turmeric pentru tratamentul scabiei, 3 - 15 zile de tratament[50]; 2) 5 mL de ulei de neem intravaginal zilnic, în vaginoza bacteriană[49]; spălături bucale pentru igiena bucală sau contra infecțiilor cavitării orale (În mediul rural, rămurelele copacului de neem sunt folosite pentru igiena bucală, în loc de periuță de dinți).

Siguranţă, precauţii. Frunzele sunt folosite pe scară largă de către Indieni, ca „remediu universal" la oameni şi, de asemenea, ca furaj pentru animale. În concluzie, toxicitatea lor, când sunt administrate p.o. este mică. Nu ar trebui însă consumate doze mai mari de 1g dacă se folosesc pe termen lung.
Măsuri de precauție speciale ar trebui să fie luate cu privire la utilizarea uleiului de neem. Administrarea orală de ulei de neem este contraindicată în timpul sarcinii, la femeile care alăptează, care încearcă să conceapă, și la copii cu vârsta sub 12 ani. Semnele de toxicitate sunt encefalopatie, sindrom Reye-like. Uleiul de neem posedă proprietăți contraceptive, activitate abortivă.

Ce afirmă ştiinţa tradiţională despre neem
Gust : amar
Calităţi:rece, uscat, uşor
Activităţi etnofarmacologice : detoxifiant/purificator al sângelui, antiinfecţios, vindecă rănile, antihelmintic, stimulent digestiv, antiemetic, carminativ, expectorant, tonic hepatic, anticoagulant, emenagog, promotor al vederii, antitoxic
Indicații. Neem-ul a fost utilizat terapeutic în Ayurveda pentru a trata/controla boli grave ale pielii, inclusiv lepră, ulceraţii cutanate cronice, prurit, boli biliare, senzație de arsură, helmintiază intestinală, afecţiuni respiratorii, incluzând tuberculoza, constipație și de asemenea ca un promotor al sănătăţii generale.

XI.6.3. Amalaki
Amalaki (*Phyllanthus emblica*, fam. Euphorbiaceae)
Amalaki este un copac indian ale cărui fructe sunt ținute la loc de cinste în Ayurveda, ca excelent remediu reîntineritor (*rasayana*). În Vede se menționează că fructul de amalaki ar fi „întâiul" între toate fructele, aducând cele mai multe beneficii oamenilor, dintre toate fructele de pe fața pământului. Multe legende indiene fac trimitere la capacitatea amalaki de a prelungi viața. Conform uneia

dintre ele, cel care face o scorbură în tulpina unui copac bătrân de amalaki și doarme, mănâncă și locuiește acolo, va trăi o viață lungă.



Părți folosite: fructele

Compoziție: una dintre cele mai bogate surse naturale de vitamină C (sucul proaspăt de fructe de amalaki conține de 20 ori mai multă vitamin C decât cel de portocale; din acest punct de vedere poate fi supranumită „cătina indiană"), minerale (calciu, fier), taninuri (corilagina cu activitate antioxidantă, antiagregantă plachetară și antiinflamatoare[63]) și compuși tanoizi (inhibitori al aldoz reductazei[64], enzima cheie în calea poliolilor, și care catalizează convertirea glucozei în sorbitol, compus cu potențial toxic care contribuie la instalarea complicațiilor diabetului, ex. cataracta), celuloză

Ce afirmă știința modernă despre amalaki

Pe scurt, este un antioxidant excepțional, ajută repararea capilarelor, ameliorează circulația sangvină și funcțiile digestive; este un agent adaptogen/ anti-stress agent și funcționează ca antiacid și laxativ.

Mai detaliat, activitățile farmacologice ale fructelor de amalaki evidențiate în studii științifice sunt următoarele:

- *organoprotectoare și citoprotectoare* cu spectru larg, crește viața celulei în condițiile agresiunilor chimice, fizice, ischemice, etc:
    - cardioprotectoare (previne necroza miocardică indusă experimental la animale[65], ameliorează funcţia contractilă şi hemodinamica[66])
    - gastroprotectoare (inhibă leziunile gastrice induse de indometacin, prin prevenirea depleției mucusului, prevenirea scăderii tiolilor nonproteici, activitate antisecretorie[67]
    - pancreatoprotectoare, nefroprotectoare
    - hepatoprotectoare (studii animale)
        - previne leziunile induse de hepatotoxice[68]
        - activitatea antifibrotică și de reversare a fibrozei hepatice prin atenuarea stresului oxidativ, stabilizarea membranelor celulare, prevenirea citotoxicității dependente de cyt P450[69]
        - previne hepatocarcinogeneza
- *activitate antiageing:* previne îmbătrânirea pielii indusă de UVB[70]
- *activitate hipocolesterolemiantă* (prin inhibarea sintezei de colesterol în paralel cu stimularea catabolismului colesterolului la acizi biliari), previne

acumularea colesterolului în aortă, în ficat, ameliorează funcţia endotelială (la pacienţii diabetici)[71], efect antiaterogen

- *antiaterogenă* (via corilagină care previne leziunile oxidative endoteliale, aderarea monocitelor la endoteliu, inhibă proliferarea fibrelor musculare netede din peretele vascular)[63]
- *antimutagen, reduce riscul de cancer*[72]
- *activitate antidiabetică*[73], ameliorarea vederii și a puterii fizice la pacienții diabetici, previne cataracta indusă de hiperglicemie prin inhibarea aldoz reductazei din cristalin și blocarea acumulării de sorbitol)[64]
- *reduce fatigabilitatea* și crește capacitatea de efort la pacienții cu sindrom de oboseală cronică
- activitate antiacidă (ameliorează tabloul clinic la pacienții cu hiperaciditate)[6], anti-Helicobater pylori[74]
- activitate adaptogenă
- radioprotectoare[75]
- activitate imunomodulatoare și antiinflamatoare: crește activitatea celulor NK[76], inhibă migrarea PMN indusă de leucotriena B4[77]

Ce afirmă știința tradițională despre amalaki

Amalaki este un puternic tonic general nutritive şi regenerant, putând fi folosită pentru întărirea funcțiilor de apărare ale organismului. Are şi un efect curățitor digestiv bland şi gastroprotector.

Gust: acru principal (și secundar astringent, amar, dulce)

Calități: rece, greu, uscat

Activități etnofarmacologice: reîntineritor pentru toate țesuturile, antiacid, tonic hepatic, tonic general, promotor al vederii, laxativ blând, carminativ, stimulant digestiv, febrifug, tonic nervin, ameliorează activitatea organelor senzoriale, expectorant, tonic sexual, antidiabetic, vindecă fracturile oasoase, tonic capilar

Indicații. Este indicată în toate stările de debilitate, sindrom de oboseală cronică, fracturi osoase. Alte indicații: hemoragii, exces de bilă, sete patologică, transpiarții excessive, senzații de arsură (ex. gastrită hiperacidă, ulcer duodenal), boli pancreatice, diabetes, anurie, febră, boli de piele, leucoree, uter slăbit; hemoroizi, anemie, slăbirea organelor de simț (mai ales vederea), digestie lentă, anorexie, infertilitate; boli respiratorii (tuberculoză, astma, tuse)

Dozare. 1 g pulbere x 4 ori pe zi

BIBLIOGRAFIE CAPITOLUL XI

[1] M. Gilca, I. Stoian, V. Atanasiu, B. Virgolici, J. Postgrad. Med. 53 (2007) 207–213.
[2] K.S. Joshi, R. Bhonde, J. Ayurveda Integr. Med. 5 (2014) 4–10.

[3] L.-R. Shen, F. Xiao, P. Yuan, Y. Chen, Q.-K. Gao, L.D. Parnell, M. Meydani, J.M. Ordovas, D. Li, C.-Q. Lai, Age (Dordr). 35 (2013) 1133–1142.
[4] S.J. Kim, T.G. Son, H.R. Park, M. Park, M.-S. Kim, H.S. Kim, H.Y. Chung, M.P. Mattson, J. Lee, J. Biol. Chem. 283 (2008) 14497–14505.
[5] D.R. Ormond, C. Shannon, J. Oppenheim, R. Zeman, K. Das, R. Murali, M. Jhanwar-Uniyal, PLoS One 9 (2014) e88916.
[6] N. Singh, M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Into the Ancient Ayurveda, 11.N. Singh and M. Gilca, Herbal Medicine—Science Embraces Tradition—A New Insight Lambert Academic Publishing, Saarbrücken, Germany, 2010.
[7] V. Dwivedi, E.M. Anandan, R.S. Mony, T.S. Muraleedharan, M.S. Valiathan, M. Mutsuddi, S.C. Lakhotia, PLoS One 7 (2012) e37113.
[8] H.-Y. Tsai, P.-H. Huang, F.-Y. Lin, J.-S. Chen, S.-J. Lin, J.-W. Chen, Eur. J. Pharm. Sci. 48 (2013) 803–811.
[9] C.-L. Hsu, Y.-L. Wu, G.-J. Tang, T.-S. Lee, Y.R. Kou, Pulm. Pharmacol. Ther. 22 (2009) 286–296.
[10] K.S. Joshi, R. Bhonde, J. Ayurveda Integr. Med. 5 (2014) 4–10.
[11] V. Rastogi, J. Santiago-Moreno, S. Dore, Front. Cell. Neurosci. 8 (2014) 457.
[12] T. Sasaki, K.-B. Oh, H. Matsuoka, M. Saito, Yakugaku Zasshi 128 (2008) 461–467.
[13] T. Kuboyama, C. Tohda, J. Zhao, N. Nakamura, M. Hattori, K. Komatsu, Neuroreport 13 (2002) 1715–1720.
[14] H. Kataria, R. Wadhwa, S.C. Kaul, G. Kaur, PLoS One 8 (2013) e55316.
[15] H. Wu, Y. Li, L. Weng, C. Zhou, Q. He, Y. Lou, Phytother. Res. 21 (2007) 562–564.
[16] B.H.I. Ruszymah, S.R. Chowdhury, N.A.B.A. Manan, O.S. Fong, M.I. Adenan, A. Bin Saim, J. Ethnopharmacol. 140 (2012) 333–338.
[17] N. Palanisamy, S. Manian, Toxicol. Ind. Health 28 (2012) 238–244.
[18] M. Bhatnagar, S.S. Sisodia, J. Herb. Pharmacother. 6 (2006) 13–20.
[19] V. Sharma, D. Pandey, Toxicol. Int. 17 (2010) 12–17.
[20] G. Abiramasundari, K.R. Sumalatha, M. Sreepriya, J. Ethnopharmacol. 141 (2012) 474–480.
[21] R. Mishra, G. Kaur, PLoS One 8 (2013) e78764.
[22] I. Aranha, F. Clement, Y.P. Venkatesh, J. Ethnopharmacol. 139 (2012) 366–372.
[23] P. Xu, Y. Yao, P. Guo, T. Wang, B. Yang, Z. Zhang, Can. J. Physiol. Pharmacol. 91 (2013) 715–723.
[24] S.M. Nam, J.H. Choi, D.Y. Yoo, W. Kim, H.Y. Jung, J.W. Kim, M. Yoo, S. Lee, C.J. Kim, Y.S. Yoon, I.K. Hwang, J. Med. Food 17 (2014) 641–649.
[25] D. Tantikanlayaporn, L.J. Robinson, A. Suksamrarn, P. Piyachaturawat, H.C. Blair, Phytomedicine 20 (2013) 676–682.
[26] A. Menon, C.K. Krishnan Nair, J. Cancer Res. Ther. 9 (2013) 230–234.
[27] P.S. Rekha, G. Kuttan, R. Kuttan, Indian J. Exp. Biol. 39 (2001) 1173–1175.
[28] C.D. Joseph, V. Praveenkumar, G. Kuttan, R. Kuttan, J. Exp. Clin. Cancer Res. 18 (1999) 325–329.
[29] P.S. Rekha, G. Kuttan, R. Kuttan, Indian J. Exp. Biol. 38 (2000) 999–1002.
[30] K.P. Guruprasad, R. Mascarenhas, P.M. Gopinath, K. Satyamoorthy, J. Ayurveda Integr. Med. 1 (2010) 40–44.
[31] M. Nariya, V. Shukla, S. Jain, B. Ravishankar, Phytother. Res. 23 (2009) 1092–1098.
[32] G.C. Jagetia, M.S. Baliga, K.J. Malagi, M. Sethukumar Kamath, Phytomedicine 9 (2002) 99–108.
[33] M.S. Baliga, S. Meera, B. Mathai, M.P. Rai, V. Pawar, P.L. Palatty, Chin. J. Integr. Med. 18 (2012) 946–954.
[34] S.R. Warrier, N. Haridas, S. Balasubramanian, A. Jalisatgi, R. Bhonde, A. Dharmarajan, Cell Prolif. 46 (2013) 283–290.

[35] J.Y. Cho, J. Park, P.S. Kim, E.S. Yoo, K.U. Baik, M.H. Park, Biol. Pharm. Bull. 24 (2001) 167–171.
[36] P. Limtrakul, S. Lipigorngoson, O. Namwong, A. Apisariyakul, F.W. Dunn, Cancer Lett. 116 (1997) 197–203.
[37] F. Bonte, M.S. Noel-Hudson, J. Wepierre, A. Meybeck, Planta Med. 63 (1997) 265–266.
[38] P. Suryanarayana, M. Saraswat, T. Mrudula, T.P. Krishna, K. Krishnaswamy, G.B. Reddy, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 46 (2005) 2092–2099.
[39] M. Xiao, X. Qiu, D. Yue, Y. Cai, Q. Mo, Hell. J. Nucl. Med. 16 (2013) 38–43.
[40] B.A. Khan, N. Akhtar, Pak. J. Pharm. Sci. 27 (2014) 1919–1922.
[41] Z. Wang, X. Luo, C. He, Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao 26 (2006) 124–125.
[42] R.G. Singh, P. Singh, P.K. Singh, Usha, A. Agrawal, B.N. Upadhyay, A. Soni, J. Assoc. Physicians India 61 (2013) 397–399.
[43] H.-M. Lehtonen, R. Jarvinen, K. Linderborg, M. Viitanen, M. Venojarvi, H. Alanko, H. Kallio, Eur. J. Clin. Nutr. 64 (2010) 1465–1471.
[44] R.L. Jarvinen, P.S. Larmo, N.L. Setala, B. Yang, J.R. Engblom, M.H. Viitanen, H.P. Kallio, Cornea 30 (2011) 1013–1019.
[45] Z.-L. Gao, X.-H. Gu, F.-T. Cheng, F.-H. Jiang, World J. Gastroenterol. 9 (2003) 1615–1617.
[46] C. Eccleston, Y. Baoru, R. Tahvonen, H. Kallio, G.H. Rimbach, A.M. Minihane, J. Nutr. Biochem. 13 (2002) 346–354.
[47] K. Biswas, I. Chattopadhyay, R.K. Banerjee, U. Bandyopadhyay, Curr. Sci. 82 (2002) 1336–1345.
[48] S. Pandey, A. Jha, V. Kaur, Indian J. Dermatology, Venereol. Leprol. 60 (1994) 63–67.
[49] K.M.M. Koriem, Asian Pac. J. Trop. Biomed. 3 (2013) 834–840.
[50] V. Charles, S.X. Charles, Trop. Geogr. Med. 44 (1992) 178–181.
[51] N. Rege, S. Dahanukar, V. Ginde, U. Thatte, Indian Pract. 52 (1999) 240–248.
[52] K.P. Bhargava, M.B. Gupta, G.P. Gupta, C.R. Mitra, Indian J. Med. Res. 58 (1970) 724–730.
[53] N.S. Baligar, R.H. Aladakatti, M. Ahmed, M.B. Hiremath, Can. J. Physiol. Pharmacol. 92 (2014) 267–277.
[54] K.S. Santoshkumari, K.S. Devi, Anc. Sci. Life 9 (1990) 221–223.
[55] R.R. Chattopadhyay, J. Ethnopharmacol. 67 (1999) 373–376.
[56] N. Khanna, M. Goswami, P. Sen, A. Ray, Indian J. Exp. Biol. 33 (1995) 848–850.
[57] K.M. Koley, J. Lal, Indian J. Physiol. Pharmacol. 38 (1994) 223–225.
[58] U. Bandyopadhyay, K. Biswas, R. Chatterjee, D. Bandyopadhyay, I. Chattopadhyay, C.K. Ganguly, T. Chakraborty, K. Bhattacharya, R.K. Banerjee, Life Sci. 71 (2002) 2845–2865.
[59] P. Maity, K. Biswas, I. Chattopadhyay, R.K. Banerjee, U. Bandyopadhyay, Phytother. Res. 23 (2009) 747–755.
[60] W.H. Lewis, M.P.F. Elvin-Lewis, Medical Botany: Plants Affecting Human Health, Wiley; 2 edition, 2003.
[61] A. Chatterjee, M. Saluja, N. Singh, A. Kandwal, J. Indian Soc. Periodontol. 15 (2011) 398–401.
[62] Gopinathan, Univ. Kerala (1973).
[63] W. Duan, Y. Yu, L. Zhang, Yakugaku Zasshi 125 (2005) 587–591.
[64] P. Suryanarayana, M. Saraswat, J.M. Petrash, G.B. Reddy, Mol. Vis. 13 (2007) 1291–1297.
[65] M. Tariq, S.J. Hussain, M. Asif, M. Jahan, Indian J. Exp. Biol. 15 (1977) 485–486.
[66] S. Ojha, M. Golechha, S. Kumari, D.S. Arya, Toxicol. Ind. Health 28 (2012) 399–411.
[67] A.J. Al-Rehaily, T.A. Al-Howiriny, M.O. Al-Sohaibani, S. Rafatullah, Phytomedicine 9 (2002) 515–522.
[68] G.S. Achliya, S.G. Wadodkar, A.K. Dorle, J. Ethnopharmacol. 90 (2004) 229–232.
[69] S.A. Tasduq, D.M. Mondhe, D.K. Gupta, M. Baleshwar, R.K. Johri, Biol. Pharm. Bull. 28 (2005) 1304–1306.

[70] M.D. Adil, P. Kaiser, N.K. Satti, A.M. Zargar, R.A. Vishwakarma, S.A. Tasduq, J. Ethnopharmacol. 132 (2010) 109–114.
[71] P. Usharani, N. Fatima, N. Muralidhar, Diabetes. Metab. Syndr. Obes. 6 (2013) 275–284.
[72] M.S. Baliga, J.J. Dsouza, Eur. J. Cancer Prev. 20 (2011) 225–239.
[73] M.C. Sabu, R. Kuttan, J. Ethnopharmacol. 81 (2002) 155–160.
[74] M.H. Farzaei, M.R. Shams-Ardekani, Z. Abbasabadi, R. Rahimi, ISRN Gastroenterol. 2013 (2013) 136932.
[75] A. Jindal, D. Soyal, A. Sharma, P.K. Goyal, Integr. Cancer Ther. 8 (2009) 98–105.
[76] K. Suresh, D.M. Vasudevan, J. Ethnopharmacol. 44 (1994) 55–60.
[77] A. Ihantola-Vormisto, J. Summanen, H. Kankaanranta, H. Vuorela, Z.M. Asmawi, E. Moilanen, Planta Med. 63 (1997) 518–524.

Prescurtări

ALAT : alanin aminotransferaza
ALP : alkaline phosphatase (fosfataza alcalină)
ASAT : aspartat aminotransferaza
αDHTR : alpha-dihydrotestosterone reductase
ER : estrogen receptor (receptor estrogenic)
ERE : estrogen response element
HT-H-G : axa hipotalamo –pituitaro –gonadală
PCOS : Polycystic Ovary Syndrome (Sindromul ovarelor polichistice)
SERM: selective estrogen receptor modulator
MCT: Medicina Tradiţională Chineză
UE: ulei esenţial

LINK-URI UTILE

1) https://www.mskcc.org/aboutherbs
   Sloan-Kettering Integrative Medicine Center database on medicinal plants (bază de date bazată pe evidenţe ştiinţifice actualizată constant. Conform ultimelor descoperiri)
2) http://www.ars-grin.gov/duke/
   Dukes' database conţine informaţii asupra compoziţiei şi activităţilor biologice ale plantelor medicinale
3) http://www.ars-grin.gov/cgi-bin/npgs/html/queries.pl
   Bază de date taxonomică

PERFORMANTICA

Editura PERFORMANTICA
Institutul Naţional de Inventică, Iaşi
Iaşi, Campusul Universitar "Tudor Vladimirescu",
Corp T24, Etaj 1, CP 2002, OP 10, Iasi
Tel/fax: 0232-214763
www.inventica.org.ro